

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imlygic 10<sup>6</sup> plaquevormende eenheden (PFU)/ml oplossing voor injectie  
Imlygic 10<sup>8</sup> plaquevormende eenheden (PFU)/ml oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### 2.1 Algemene beschrijving

Talimogene laherparepvec is een verzwakt herpessimplexvirus type 1 (HSV-1) verkregen door functionele deletie van twee genen (ICP34.5 en ICP47) en insertie van de coderende sequentie voor humaan granulocyt-macrofaag-koloniestimulerende factor (GM-CSF) (zie rubriek 5.1).

Talimogene laherparepvec wordt geproduceerd in Vero-cellen door middel van recombinant DNA-technologie.

### 2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

#### Imlygic 10<sup>6</sup> plaquevormende eenheden (PFU)/ml oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 1 ml toedienbaar volume van Imlygic in een nominale concentratie van 1 x 10<sup>6</sup> (1 miljoen) plaquevormende eenheden (PFU)/ml.

#### Imlygic 10<sup>8</sup> plaquevormende eenheden (PFU)/ml oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 1 ml toedienbaar volume van Imlygic in een nominale concentratie van 1 x 10<sup>8</sup> (100 miljoen) plaquevormende eenheden (PFU)/ml.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Elke dosis van 4 ml bevat ongeveer 30 mg (1,3 mmol) natrium en 80 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

#### Imlygic 10<sup>6</sup> plaquevormende eenheden (PFU)/ml oplossing voor injectie

Heldere tot halfdoorschijnende vloeistof na ontdooien uit de bevroren toestand.

De oplossing kan witte, zichtbare, virusbevattende deeltjes van verschillende vorm bevatten.

#### Imlygic 10<sup>8</sup> plaquevormende eenheden (PFU)/ml oplossing voor injectie

Halfdoorschijnende tot ondoorschijnende vloeistof na ontdooien uit de bevroren toestand.

De oplossing kan witte, zichtbare, virusbevattende deeltjes van verschillende vorm bevatten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Imlygic is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met irresectabel melanoom, dat regionaal of op afstand gemetastaseerd is (Stadium IIIB, IIIC en IVM1a), zonder bot-, hersen-, long- of andere viscerale ziekte (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met talimogene laherparepvec moet worden ingesteld door en onder toezicht staan van een bevoegde arts, die ervaring heeft met de behandeling van kanker.

Aan patiënten die behandeld worden met Imlygic moet de patiëntenwaarschuwingskaart gegeven worden en zij moeten geïnformeerd worden over de risico's van Imlygic (zie ook de bijsluiter).

#### Dosering

Imlygic wordt geleverd in injectieflacons van 1 ml voor eenmalig gebruik in twee verschillende concentraties:

- $10^6$  (1 miljoen) PFU/ml - alleen voor de eerste dosis.
- $10^8$  (100 miljoen) PFU/ml - voor alle volgende doses.

Het totale injectievolume per behandelingsbezoek mag maximaal 4 ml zijn. De aanbevolen eerste dosis is maximaal 4 ml Imlygic in een concentratie van  $10^6$  (1 miljoen) PFU/ml. Voor volgende doses dient maximaal 4 ml Imlygic in een concentratie van  $10^8$  (100 miljoen) PFU/ml te worden toegediend.

Het aanbevolen toedieningsschema voor Imlygic wordt weergegeven in tabel 1.

**Tabel 1. Aanbevolen toedieningsschema voor Imlygic**

Behandelings-bezoek	Behandelings-interval	Maximaal totaal injectievolume	Dosis-concentraties	Prioritering van te injecteren laesies
Eerste	-	Tot 4 ml	$10^6$ (1 miljoen) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Injecteer grootste laesie(s) eerst.</li><li>• Prioriteer injectie van overige laesies op basis van laesiegrootte totdat maximaal injectievolume is bereikt.</li></ul>
Tweede	3 weken na eerste behandeling	Tot 4 ml	$10^8$ (100 miljoen) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Injecteer eerst eventuele nieuwe laesies (laesies die sinds de eerste behandeling kunnen zijn ontstaan).</li><li>• Prioriteer injectie van overige laesies op basis van laesiegrootte totdat maximaal injectievolume is bereikt.</li></ul>

Behandelings-bezoek	Behandelings-interval	Maximaal totaal injectievolume	Dosis-concentraties	Prioritering van te injecteren laesies
Alle volgende behandelings-bezoeken (inclusief herstart)	2 weken na vorige behandeling	Tot 4 ml	10 <sup>8</sup> (100 miljoen) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Injecteer eerst eventuele nieuwe laesies (laesies die sinds de vorige behandeling kunnen zijn ontstaan).</li> <li>• Prioriteer injectie van overige laesies op basis van laesiegrootte totdat maximaal injectievolume is bereikt.</li> </ul>

#### Dosisvolume van Imlygic bepalen (per laesie)

Het volume van Imlygic dat in elke laesie moet worden geïnjecteerd, is afhankelijk van de grootte van de laesie en moet worden bepaald aan de hand van tabel 2. Het totale injectievolume per behandelingssessie mag maximaal 4 ml zijn.

**Tabel 2. Selectie van Imlygic-injectievolume op basis van laesiegrootte**

Laesiegrootte (langste dimensie)	Imlygic-injectievolume
> 5 cm	tot 4 ml
> 2,5 cm tot 5 cm	tot 2 ml
> 1,5 cm tot 2,5 cm	tot 1 ml
> 0,5 cm tot 1,5 cm	tot 0,5 ml
≤ 0,5 cm	tot 0,1 ml

Voordat patiënten een respons bereiken, kunnen bestaande laesies groter worden of nieuwe laesies ontstaan. Zolang er nog een of meerdere injecteerbare laesies over zijn, dient Imlygic minstens 6 maanden te worden voortgezet, tenzij de arts van oordeel is dat de patiënt geen baat heeft bij de behandeling met Imlygic of dat een andere behandeling nodig is.

Behandeling met Imlygic kan opnieuw worden gestart als er na een complete respons nieuwe laesies ontstaan en de arts van oordeel is dat de patiënt baat zal hebben bij behandeling.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Imlygic bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

##### *Ouderen*

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.1).

## Lever- en nierfunctiestoornis

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd om het effect van een lever- of nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van talimogene laherparepvec te evalueren. Er is echter geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis.

### Wijze van toediening

Imlygic moet worden toegediend via intralaesionale injectie in cutane, subcutane en/of nodale laesies, die zichtbaar of palpabel zijn, of met behulp van echografie kunnen worden gedetecteerd.

Voor accidentele blootstelling van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aan Imlygic, zie rubrieken 4.4 en 6.6.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, die immuungecompromiteerd of zwanger zijn, mogen Imlygic niet toedienen en mogen niet in direct contact komen met de Imlygic-injectieplaats(en) of lichaamsvocht van behandelde patiënten (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Volg de onderstaande instructies om Imlygic te bereiden en aan patiënten toe te dienen:

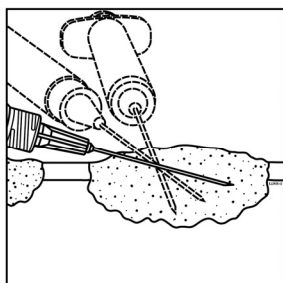
### *Vóór de injectie*

- Laat injectieflacon(s) met Imlygic bij kamertemperatuur ontdooien. Ontdooid Imlygic kan voorafgaand aan het toedienen worden bewaard (zie rubriek 6.3).
- Trek de gewenste hoeveelheid Imlygic op aseptische wijze uit de injectieflacon op in een injectiespuit. Een 22-26 gauge naald wordt aanbevolen.
- De injectieplaats kan met een topisch anestheticum worden behandeld. Een injecteerbaar anestheticum kan rond de periferie van de laesie worden geïnjecteerd, maar mag niet rechtstreeks in de laesie worden geïnjecteerd.
- Reinig de laesie en omliggende gebieden met een alcoholdoekje en laat drogen.

### *Injectie*

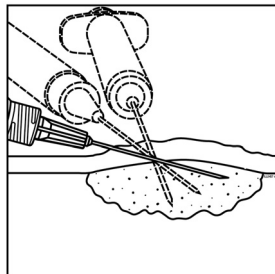
- Injecteer Imlygic intralaesionaal in cutane, subcutane en/of nodale laesies, die zichtbaar of palpabel zijn, of met behulp van echografie kunnen worden gedetecteerd.
- Bepaal aan de hand van tabel 2 hierboven voor elke laesie het injectievolume.
- Injecteer Imlygic via één insteekplaats in verschillende richtingen, voor zover het radiale bereik van de naald binnen de laesie dit toelaat, om een gelijkmatige en volledige verspreiding te bereiken. Als een laesie groter is dan het radiale bereik van de naald, kunnen meerdere insteekplaatsen worden gebruikt.

Cutane laesies



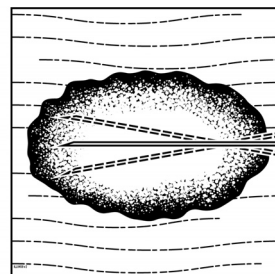
**Afbeelding 1.**  
**Injectietoediening bij cutane laesies**

Subcutane laesies



**Afbeelding 2.**  
**Injectietoediening bij subcutane laesies**

Nodale laesies



**Afbeelding 3.**  
**Injectietoediening bij nodale laesies**

- Verspreid Imlygic gelijkmatig en volledig binnen de laesie door de naald terug te trekken zonder de laesie te verlaten. Verander de richting van de naald zo vaak als nodig terwijl u de

rest van de Imlygic-dosis injecteert. Ga door totdat de gehele dosis gelijkmatig en volledig is verspreid.

- Verwijder de naald door deze langzaam uit de laesie terug te trekken, om lekkage of terugspatten van Imlygic ter hoogte van de insteekplaats te voorkomen.
- Herhaal deze stappen voor andere laesies die moeten worden geïnjecteerd. Gebruik een nieuwe naald telkens wanneer de naald volledig uit een laesie is verwijderd en telkens wanneer in een nieuwe laesie wordt geïnjecteerd.

#### *Na de injectie*

- Oefen minstens 30 seconden druk uit op de injectieplaats met een steriel gaasje.
- Veeg de injectieplaats en het omliggende gebied schoon met een alcoholdoekje en dek de geïnjecteerde laesie af met een absorberend verband en droog occlusief wondverband.

#### *Afvalverwijdering*

Verwijder alle materialen die in contact zijn geweest met Imlygic (bv. injectieflacon, spuit, naald, watjes of gaasjes) overeenkomstig de lokale procedures van de instelling (zie rubriek 6.6).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor talimogene laherparepvec of voor een van de hulpstoffen;
- Patiënten die ernstig immuungecompromiteerd zijn (bv. patiënten met een ernstige aangeboren of verworven cellulaire en/of humorale immunodeficiëntie) (zie rubriek 4.4.).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Eerder behandelde patiënten

Gegevens over de werkzaamheid van Imlygic in de huidige tweedelijns- of latere setting zijn beperkt.

#### Immuungecompromiteerde patiënten

Imlygic is niet onderzocht bij immuungecompromiteerde patiënten. Gebaseerd op gegevens uit dieronderzoek hebben ernstig immuungecompromiteerde patiënten mogelijk een verhoogd risico op een verspreide herpesinfectie en dienen zij niet met Imlygic te worden behandeld (zie rubriek 4.3 en 5.3). Een verspreide herpesinfectie kan ook optreden bij immuungecompromiteerde patiënten (zoals patiënten met HIV/aids, leukemie, lymfoom, gewone variabele immunodeficiëntie of patiënten die chronisch hoge doses steroïden of andere immunosuppressiva nodig hebben). De risico's en voordelen van behandeling dienen tegen elkaar te worden afgewogen alvorens aan deze patiënten Imlygic toe te dienen.

#### Accidentele blootstelling aan Imlygic

Accidentele blootstelling kan overdracht van Imlygic en herpesinfectie tot gevolg hebben. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en nauwe contacten (bv. huisgenoten, verzorgers, sekspartners of personen die hetzelfde bed delen) moeten gedurende de gehele behandelingsperiode en tot 30 dagen na de laatste toediening direct contact met geïnjecteerde laesies en lichaamsvocht van behandelde patiënten vermijden (zie rubriek 6.6). Prikaccidenten en terugspatten bij beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg werden gemeld tijdens de bereiding en toediening van Imlygic.

Nauwe contacten die zwanger of immuungecompromiteerd zijn, mogen bij de patiënt het verband niet verwisselen en de injectieplaats niet reinigen. Zwangere vrouwen, neonaten en immuungecompromiteerde personen mogen niet aan mogelijk besmette materialen worden blootgesteld.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen ervoor te zorgen dat patiënten in staat zijn te voldoen aan de eis om injectieplaatsen af te dekken met occlusief verband (zie rubriek 6.6). Patiënten moeten ook het advies krijgen om injectieplaatsen niet aan te raken en er niet aan te krabben, omdat dit tot accidentele overdracht van Imlygic naar andere delen van hun lichaam of naar hun nauwe contacten zou kunnen leiden.

Het is niet bekend of Imlygic via seksueel contact kan worden overgedragen, maar wel dat wild-type HSV-1 via seksueel contact kan worden overgedragen. Patiënten moet worden aangeraden om tijdens seksueel contact een latex condoom te gebruiken om mogelijke overdracht van Imlygic te voorkomen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet een effectieve anticonceptiemethode worden aangeraden om zwangerschap tijdens de behandeling met Imlygic te voorkomen (zie rubriek 4.6).

Verzorgers moet worden aangeraden om beschermende handschoenen te dragen wanneer ze patiënten helpen bij het aanbrengen of verwisselen van occlusieve verbanden, en om veiligheidsmaatregelen voor het verwijderen van gebruikte verbanden en reinigingsmaterialen in acht te nemen (zie rubriek 4.2 en 6.6).

In geval van accidentele blootstelling aan Imlygic moeten blootgestelde personen het advies krijgen om het aangedane gebied grondig te reinigen met water en zeep en/of een desinfecterend middel. Als er klachten of symptomen van een herpesinfectie ontstaan, dienen zij contact op te nemen met hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Talimogene laherparepvec is gevoelig voor aciclovir. Als er sprake is van vermoedelijke herpeslaesies, kunnen patiënten, nauwe contacten en zorgverleners follow-up tests laten uitvoeren door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voor verdere bepaling van de eigenschappen van de infectie.

#### Herpesinfectie bij met Imlygic behandelde patiënten

In klinisch onderzoek zijn herpesinfecties (waaronder koortslip en herpeskeratitis) gemeld bij patiënten die met Imlygic werden behandeld. De symptomen van een lokale of systemische infectie, die mogelijk verband houdt met Imlygic, zijn naar verwachting vergelijkbaar met de symptomen die door wild-type HSV-1-infecties worden veroorzaakt.

Bekend is dat personen met een wild-type HSV-1-infectie een levenslang risico op symptomatische herpesinfectie hebben als gevolg van reactivering van latent wild-type HSV-1. Er dient rekening te worden gehouden met symptomatische herpesinfectie als gevolg van mogelijke reactivering door Imlygic.

Patiënten die een herpesinfectie krijgen, moet worden aangeraden de normale hygiëne in acht te nemen om virusoverdracht te voorkomen.

Talimogene laherparepvec is gevoelig voor aciclovir. De risico's en voordelen van behandeling met Imlygic dienen tegen elkaar te worden afgewogen alvorens aciclovir of andere antivirale middelen, geïndiceerd voor de behandeling van herpesinfectie, toe te dienen. Deze middelen kunnen de effectiviteit van Imlygic beïnvloeden als ze systemisch of topisch rechtstreeks op de injectieplaats worden toegediend.

#### Cellulitis op de injectieplaats

Na behandeling met Imlygic kan necrose of ulceratie van tumorweefsel optreden. Er is melding gemaakt van cellulitis en systemische bacteriële infectie. Zorgvuldige wondverzorging en voorzorgsmaatregelen tegen infectie worden aanbevolen, vooral als weefselnecrose leidt tot open wonden.

### Slechte genezing van de injectieplaats

Slechte genezing van de injectieplaats werd gemeld in klinisch onderzoek. Imlygic kan het risico op slechte genezing verhogen bij patiënten met onderliggende risicofactoren (bv. eerdere bestraling op de injectieplaats of laesies in slecht doorbloede gebieden).

De risico's en voordelen van Imlygic dienen tegen elkaar te worden afgewogen alvorens de behandeling voort te zetten als er sprake is van een persisterende infectie of vertraagde genezing.

### Immuungemedieerde voorvallen

In klinisch onderzoek zijn immuungemedieerde voorvallen gemeld bij met Imlygic behandelde patiënten, waaronder glomerulonefritis, vasculitis, pneumonitis, verergering van psoriasis, en vitiligo.

De risico's en voordelen van Imlygic dienen tegen elkaar te worden afgewogen alvorens een behandeling te starten bij patiënten met een onderliggende auto-immuunziekte of alvorens de behandeling voort te zetten bij patiënten bij wie immuungemedieerde voorvallen ontstaan.

### Plasmacytoom op de injectieplaats

Plasmacytoom in de buurt van de injectieplaats werd gemeld na toediening van Imlygic. De risico's en voordelen van Imlygic dienen tegen elkaar te worden afgewogen bij patiënten met multipel myeloom of bij wie tijdens de behandeling plasmacytoom ontstaat.

### Obstructieve luchtwegaandoening

Obstructieve luchtwegaandoening werd gemeld na behandeling met Imlygic. Voorzichtigheid is geboden bij het injecteren in laesies dicht bij de grote luchtwegen.

### HSV-1-seronegatieve patiënten

Bij patiënten die bij baseline HSV-1-seronegatief waren werd een hogere incidentie van pyrexie, koude rillingen en influenza-achtig ziektebeeld gemeld dan bij patiënten die bij baseline HSV-1-seropositief waren, in het bijzonder tijdens de periode van de eerste zes behandelingen (zie rubriek 4.8).

### Alle patiënten

Dit geneesmiddel bevat 80 mg sorbitol (E420) per dosis van 4 ml. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en van de inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 30 mg natrium per dosis van 4 ml, wat overeenkomt met 1,5% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor volwassenen.

### Traceerbaarheid van Imlygic

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren moeten de handelsnaam en het partijnummer van het toegediende middel duidelijk in het patiëntendossier worden vastgelegd.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is met Imlygic geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Aciclovir en andere antivirale middelen kunnen de effectiviteit van Imlygic beïnvloeden als ze systemisch of topisch rechtstreeks op de injectieplaats worden toegediend. Weeg de risico's en voordelen van behandeling met Imlygic tegen



elkaar af alvorens aciclovir of andere antivirale middelen, geïndiceerd voor de behandeling van herpesinfectie, toe te dienen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken om zwangerschap tijdens de behandeling met Imlygic te voorkomen.

Alle patiënten moet worden geadviseerd om tijdens seksueel contact een latex condoom te gebruiken om mogelijke overdracht van Imlygic te voorkomen (zie rubriek 4.4).

##### Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken naar het gebruik van talimogene laherparepvec bij zwangere vrouwen uitgevoerd.

Als een zwangere vrouw een infectie met wild-type HSV-1 (primaire infectie of reactivering) heeft, bestaat er een kans dat het virus de placentabarrière passeert en is er ook een risico op overdracht tijdens de bevalling door virale *shedding*. Infecties met wild-type HSV-1 zijn in verband gebracht met ernstige bijwerkingen, waaronder multi-orgaanfalen en overlijden, als een foetus of neonaat de wild-type herpesinfectie oploopt. Hoewel er tot op heden geen klinische gegevens over infecties met talimogene laherparepvec bij zwangere vrouwen beschikbaar zijn, is er mogelijk sprake van risico voor de foetus of neonaat als talimogene laherparepvec op dezelfde manier werkt. Bij dieronderzoek zijn geen effecten op de embryofetale ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel kan het gebruik van talimogene laherparepvec tijdens de zwangerschap beter worden vermeden.

Er kunnen transplacentale metastasen van maligne melanoom optreden. Omdat talimogene laherparepvec ontwikkeld is om het tumorweefsel binnen te dringen en daar te vermenigvuldigen, kan er een risico zijn op foetale blootstelling aan talimogene laherparepvec vanuit tumorweefsel dat de placenta is gepasseerd.

Als Imlygic tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of als de patiënt tijdens het gebruik van Imlygic zwanger wordt, moet de patiënt op de hoogte worden gesteld van de mogelijke risico's voor de foetus en/of neonaat.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of talimogene laherparepvec in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Imlygic moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd om de effecten van talimogene laherparepvec op de vruchtbaarheid te evalueren (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Talimogene laherparepvec heeft mogelijk geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege mogelijke bijwerkingen als duizeligheid en verwardheid (zie rubriek 4.8) moet patiënten worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines totdat ze zeker weten dat talimogene laherparepvec hen niet nadelig beïnvloedt.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Imlygic werd geëvalueerd in het hoofdonderzoek waarin 292 patiënten minstens 1 dosis Imlygic toegediend kregen (zie rubriek 5.1). De mediane duur van de blootstelling aan Imlygic was 23 weken (5,3 maanden). Zesentwintig (26) patiënten werden minstens één jaar aan Imlygic blootgesteld.

De vaakst gemelde bijwerkingen ( $\geq 25\%$ ) bij met Imlygic behandelde patiënten waren vermoeidheid (50,3%), koude rillingen (48,6%), pyrexie (42,8%), misselijkheid (35,6%), influenza-achtig ziektebeeld (30,5%) en pijn op de injectieplaats (27,7%). In totaal was achtennegentig procent (98%) van deze gemelde bijwerkingen licht of matig ernstig. De vaakst voorkomende bijwerking van graad 3 of hoger was cellulitis (2,1%) (zie rubriek 4.4).

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen werden bepaald op basis van klinische onderzoeken bij patiënten met melanoom behandeld met Imlygic in vergelijking met GM-CSF en postmarketingervaringen. De incidentie van de bijwerkingen wordt vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) en soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 3. Bijwerkingen afkomstig uit klinische onderzoeken bij patiënten met melanoom en postmarketingervaringen**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Vaak	Cellulitis*, orale herpes
Soms	Infectie van de incisieplaats
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	
Vaak	Tumorpijn, geïnfecteerde neoplasma
Soms	Plasmacytoom op de injectieplaats*
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Perifeer oedeem
Vaak	Anemie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak	Immuungemedieerde voorvallen†*
Soms	Overgevoeligheid
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Dehydratie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Verwardheid, angst, depressie, duizeligheid, slapeloosheid
<b>Oogaandoeningen</b>	
Soms	Herpeskeratitis

<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Vaak	Oorpijn
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak	Tachycardie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Diepveneuze trombose, hypertensie, blozen
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hoesten
Vaak	Dyspneu, orofaryngeale pijn, infectie van de bovenste luchtwegen
Soms	Obstructieve luchtwegaandoening
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Braken, diarree, obstipatie, misselijkheid
Vaak	Buikpijn, ongemak in de buik
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	Vitiligo, huiduitslag, dermatitis
Soms	Granulomateuze dermatitis
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Myalgie, artralgie, pijn in extremiteit
Vaak	Rugpijn, liespijn
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Influenza-achtig ziektebeeld*, pyrexie, koude rillingen, vermoeidheid, pijn, injectieplaatsreacties <sup>§</sup>
Vaak	Malaise, pijn in de oksel
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Gewichtsafname
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
Vaak	Wondcomplicatie, wondsecretie, contusie, procedurepijn

<sup>§</sup> Injectieplaatsreacties zijn onder meer: term bij zeer vaak: injectieplaatspijn; termen bij vaak: injectieplaatserytheem, injectieplaatsbloeding, injectieplaatszwellings, injectieplaatsreactie, inflammatie ter hoogte van de injectieplaats, secretafscheiding, injectieplaatsafscheidings; term bij soms: injectieplaatswarmte.

<sup>†</sup> Immungemedieerde voorvallen zijn onder meer: termen bij soms: vasculitis, pneumonitis, verergering van psoriasis en glomerulonefritis.

\* Zie de beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

### Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

#### *Immungemedieerde voorvallen*

Immungemedieerde voorvallen die in het klinische hoofdonderzoek werden gemeld, waren onder meer één geval van verergering van psoriasis bij een patiënt met een voorgeschiedenis van psoriasis, één geval van pneumonitis bij een patiënt met een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte, één geval van vasculitis en twee gevallen van glomerulonefritis waarvan één zich presenteerde met acuut nierfalen.

#### *Plasmacytoom*

In klinische onderzoeken werd één geval van plasmacytoom op de injectieplaats waargenomen bij een patiënt die multipel myeloom bleek te hebben.

#### *Cellulitis*

In het klinische hoofdonderzoek (onderzoek 005/05) zijn voorvallen van cellulitis gemeld waarvan sommige beschouwd worden als ernstige bijwerkingen. Echter, geen enkel voorval leidde tot permanente stopzetting van de behandeling met Imlygic. Zorgvuldige wondverzorging en voorzorgsmaatregelen tegen infectie worden aanbevolen, vooral als weefselnecrose leidt tot open wonden.

## *Influenza-achtige symptomen*

90% van de met Imlygic behandelde patiënten ondervonden influenza-achtige symptomen. Pyrexie, koude rillingen en influenza-achtig ziektebeeld kunnen tijdens de behandeling met Imlygic op elk moment optreden en verdwijnen doorgaans binnen 72 uur. Deze voorvallen werden in de periode van de eerste zes behandelingen vaker gemeld, vooral bij patiënten die bij baseline HSV-1-negatief waren.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen klinische ervaring met overdosering van Imlygic. Doses van maximaal 4 ml in een concentratie van  $10^8$  PFU/ml elke 2 weken zijn in klinische onderzoeken toegediend zonder aanwijzingen voor dosisbeperkende toxiciteit. De maximale dosis van Imlygic die veilig kan worden toegediend is niet vastgesteld. In geval van een vermoede overdosis of onbedoelde intraveneuze toediening moet de patiënt symptomatisch worden behandeld, bv. met aciclovir of andere antivirale middelen (zie rubriek 4.4), en moeten waar nodig ondersteunende maatregelen worden genomen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: oncolytica en immunomodulantia, ATC-code: L01XX51.

#### Werkingsmechanisme

Talimogene laherparepvec is een oncolytische immunotherapie die is afgeleid van HSV-1. Talimogene laherparepvec is zodanig gemodificeerd dat het binnen tumoren vermenigvuldigt en het immuunstimulerende eiwit humaan GM-CSF produceert. Talimogene laherparepvec veroorzaakt de dood van tumorcellen en het vrijkomen van tumorantigenen. Verondersteld wordt dat het middel samen met GM-CSF een systemische antitumor-immuunrespons en een effector-T-celrespons zal bevorderen. Muizen die na behandeling een complete regressie van hun primaire tumoren hadden, waren resistent tegen daaropvolgende tumorprovocatie.

De modificaties in talimogene laherparepvec ten opzichte van HSV-1 bestaan onder meer uit deletie van ICP34.5 en ICP47. Terwijl antivirale immuunresponsen normale cellen beschermen na infectie door talimogene laherparepvec, is aangetoond dat tumoren vatbaar zijn voor letsel en celdood door ICP34.5-deficiënte type 1 herpessimplexvirussen, waaronder talimogene laherparepvec. Deletie van ICP47 voorkomt downregulatie van antipresenterende moleculen en verhoogt de expressie van het US11-gen van HSV, waardoor de virusrePLICATIE in tumorcellen wordt versterkt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Onderzoek 005/05*

De veiligheid en werkzaamheid van Imlygic als monotherapie in vergelijking met subcutaan toegediende GM-CSF werden geëvalueerd in een multinationala, open-label en gerandomiseerd klinisch fase 3-onderzoek bij patiënten met melanoom van stadium IIIB, IIIC of IV dat als chirurgisch irresectabel werd beschouwd. Eerdere systemische behandeling voor melanoom was toegestaan, maar niet vereist. Patiënten met actieve hersenmetastasen, botmetastasen, uitgebreide viscerale ziekte,

primair oculair of mucosaal melanoom, aanwijzingen voor immunosuppressie of patiënten die met een systemisch antiherpesmiddel werden behandeld, werden van het onderzoek uitgesloten.

Patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar Imlygic of GM-CSF (n = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic werd via intralaesionale injectie toegediend met een beginconcentratie van  $10^6$  (1 miljoen) PFU/ml op dag 1, gevolgd door een concentratie van  $10^8$  (100 miljoen) PFU/ml op dag 21 en elke 2 weken daarna in een dosis van maximaal 4 ml. GM-CSF werd gedurende 14 dagen dagelijks subcutaan toegediend in een dosis van 125 mcg/m<sup>2</sup>, gevolgd door een rustperiode van 14 dagen, en dit in herhalende intervallen.

Om ruimte te laten voor het optreden van vertraagde immuungemedieerde antitumoreffecten, werden de patiënten minimaal 6 maanden behandeld of totdat er geen injecteerbare laesies meer waren. In deze periode diende de behandeling te worden voortgezet, ook als bestaande laesie(s) groter werden en/of nieuwe laesie(s) ontstonden, tenzij de patiënt een intolerabele toxiciteit ontwikkelde of de onderzoeker het beter vond voor de patiënt om de behandeling te staken of een andere behandeling voor melanoom te starten. Na 6 maanden behandeling dienden patiënten de behandeling verder te zetten tot klinisch relevante ziekteprogressie (ziekteprogressie die gepaard gaat met een vermindering van de *performance status* en/of waarbij alternatieve therapie vereist was naar het oordeel van de onderzoeker). Patiënten die na 12 maanden behandeling een respons vertoonden, konden de behandeling nog maximaal 6 maanden langer voortzetten. De gemiddelde (SD) behandelingsduur voor de *intent-to-treat*- (ITT-)populatie was 15,76 weken (15,79) in de GM-CSF-arm en 26,83 weken (18,39) in de Imlygic-arm. Het primaire eindpunt was het duurzame-responspercentage (DRR,  *durable response rate*) [gedefinieerd als het percentage patiënten met een complete respons (CR) of een partiële respons (PR) die minstens 6 maanden onafgebroken duurde] volgens geblindeerde centrale beoordeling. De secundaire eindpunten waren onder meer totale overleving (OS,  *overall survival*), totaal responspercentage (ORR,  *overall response rate*) [PR+CR], tijd tot respons, duur van de respons en tijd tot falen van de behandeling (tijd vanaf randomisatie tot de eerste episode van klinisch relevante ziekteprogressie waarbij na de progressie geen respons wordt bereikt, of tot overlijden).

De gemiddelde leeftijd was 63 jaar (spreiding: 22 tot 94 jaar); 26,5% was ouder dan 65 jaar en 23,3% was ouder dan 74 jaar. Het merendeel van de patiënten, 98%, was blank. De onderzoekspopulatie bestond voor 57% uit mannelijke patiënten en 70% van de patiënten had bij baseline een *performance status* volgens ECOG van 0. Van de deelnemende patiënten had 22% stadium IVM1C en 53% van de patiënten had een eerdere behandeling voor melanoom gehad zoals chemotherapie en op cytokine gebaseerde immuuntherapie, in aanvulling op een operatie, adjuvante therapie of bestraling. In totaal was 58% van alle aan het onderzoek deelnemende patiënten bij baseline seropositief voor wild-type HSV-1 en 32,6% was seronegatief; de HSV-1-serostatus van de overige 9,4% was onbekend.

Het verschil in DRR tussen Imlygic en GM-CSF in de ITT-populatie was statistisch significant in het voordeel van Imlygic (zie tabel 4).

**Tabel 4. Samenvatting van de resultaten voor de ITT-populatie uit Imlygic-onderzoek 005/05**

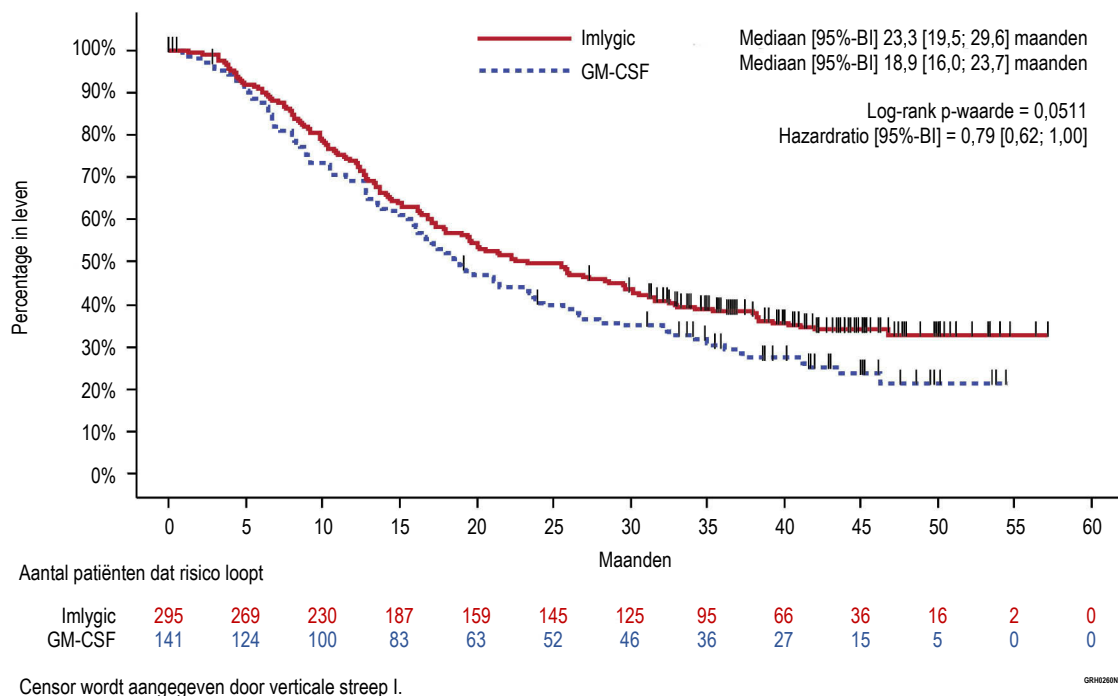
	Onderzoekseindpunt	Imlygic n = 295	GM-CSF n = 141
Duurzame-responspercentage	Primair	16,3% (n = 48) (95%-BI: 12,1; 20,5)	2,1% (n = 3) (95%-BI: 0,0; 4,5)
		Oddsratio 8,9 (95%-BI: 2,7; 29,2) p < 0,0001	
Totaal responspercentage (% CR, % PR)	Secundair	26,4% (n = 78) (95%-BI: 21,4%; 31,5%) (10,8% CR; 15,6% PR)	5,7% (n = 8) (95%-BI: 1,9%; 9,5%) (0,7% CR; 5% PR)

	Onderzoekseindpunt	Imlygic n = 295	GM-CSF n = 141
Totale overleving	Secundair	Mediaan 23,3 (95%-BI: 19,5; 29,6) maanden	Mediaan 18,9 (95%-BI: 16,0; 23,7) maanden
		HR: 0,79 (95%-BI: 0,62; 1,00) p = 0,051	
Duur van respons (aanhoudende respons bij laatste tumorevaluatie)	Secundair	Niet bereikt (Spreiding: > 0,0 tot > 16,8 maanden)	Mediaan 2,8 maanden (Spreiding: 1,2 tot > 14,9 maanden)
		HR: 0,46 (95%-BI: 0,35; 0,60)	
Tijd tot respons (mediaan)	Secundair	4,1 maanden	3,7 maanden
Tijd tot falen van behandeling (mediaan)	Secundair	8,2 maanden (95%-BI: 6,5; 9,9)	2,9 maanden (95%-BI: 2,8; 4,0)
		HR: 0,42 (95%-BI: 0,32; 0,54)	

Onder de met Imlygic behandelde *responders* hielden 56 (72%) responsen nog aan ten tijde van de primaire analyse. Van de *responders* hadden er 42 (54%) een toename van de totale grootte van een of meerdere bestaande laesies van  $\geq 25\%$  en/of een of meerdere nieuwe laesies voordat zij uiteindelijk een respons bereikten.

In een analyse ter evaluatie van de systemische activiteit van Imlygic hadden 27 van de 79 proefpersonen (34,2%) een totale afname van  $\geq 50\%$  van niet-viscerale laesies die niet met Imlygic geïnjecteerd waren en hadden 8 van de 71 (11,3%) patiënten een totale afname van  $\geq 50\%$  van viscerale laesies die niet met Imlygic geïnjecteerd waren.

#### Afbeelding 4. Kaplan-Meier plot - totale overleving (ITT-populatie)



Er werden geen globale verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen oudere ( $\geq 65$  jaar) en jongere volwassen patiënten.

### Oriënterende subgroepen

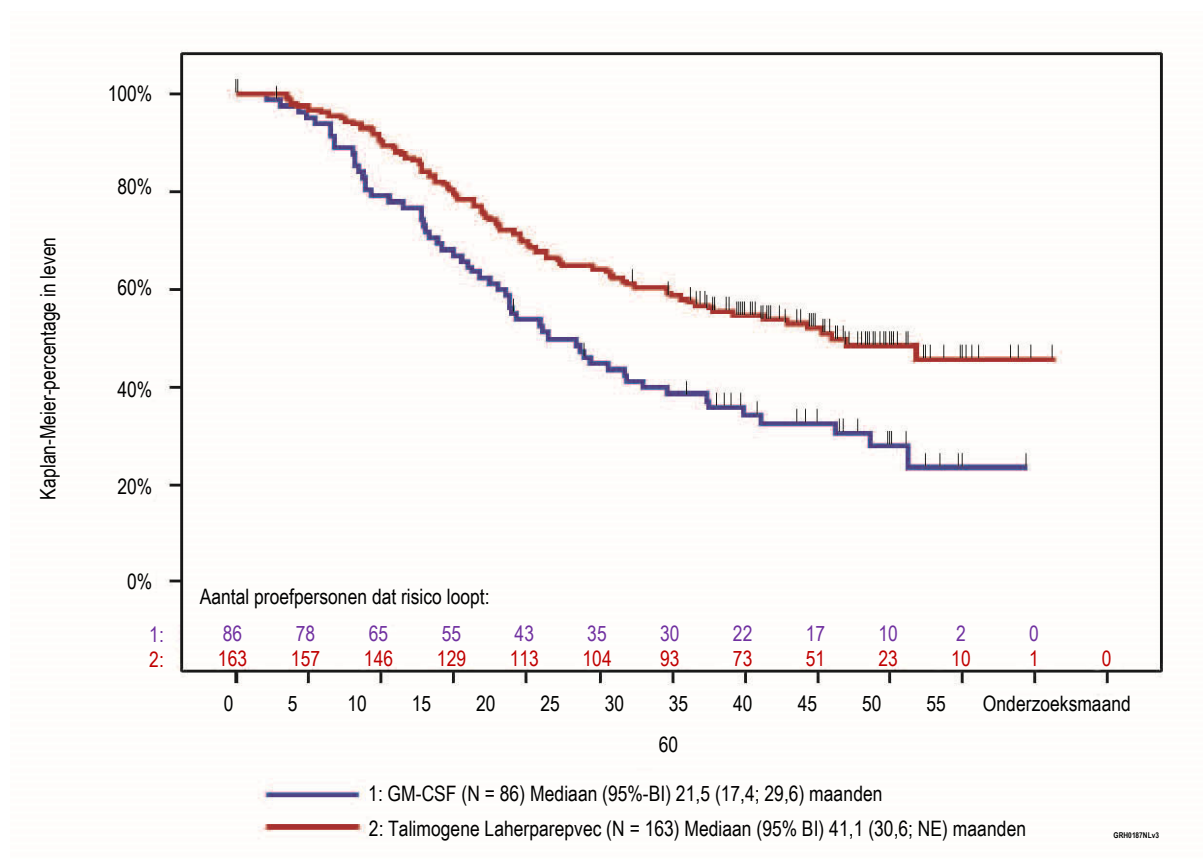
Er werden eveneens oriënterende subgroepanalyses voor DRR en totale overleving per ziektestadium uitgevoerd (zie afbeelding 5 en tabel 5). Hoewel het hoofdonderzoek onvoldoende onderscheidingsvermogen had om de werkzaamheid in deze afzonderlijke subgroepen te evalueren, hadden patiënten zonder viscerale ziekte meer baat bij behandeling met Imlygic dan patiënten met verder gevorderde ziekte.

**Tabel 5. Samenvatting van de resultaten van oriënterende subgroepanalyse uit Imlygic-onderzoek 005/05**

	DRR, (%)		ORR, (%)		OS (hazardratio)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic versus GM-CSF
Stadium <sup>§</sup> IIIB, IIIC of IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57 (95%-BI: 0,40; 0,80)
Stadium <sup>§</sup> IVM1b/IVM1c (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07 (95%-BI: 0,75; 1,52)

<sup>§</sup> Stadiëring van de *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 6<sup>de</sup> editie.

**Afbeelding 5. Kaplan-Meier-schatting van totale overleving per gerandomiseerde behandelarm voor ziektestadium IIIB, IIIC of IVM1a (oriënterende subgroepanalyse)**



Censor wordt aangegeven door verticale streep |  
 NE = *not estimable* (niet in te schatten)

Vanwege de oriënterende aard van de analyse en op basis van de huidige gegevens, is het niet aangetoond dat Imlygic geassocieerd is met een effect op de totale overleving

### Pediatrische populatie

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Imlygic in een of meerdere subgroepen van pediatriese patiënten met melanoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Talimogene laherparepvec is een genetisch gemodificeerd en replicatiecompetent HSV-1-virus. De farmacokinetiek en biodistributie zijn daardoor afhankelijk van de plaats van intralaesionale injectie, tumorselectieve replicatie en het vrijkomen uit tumorweefsel.

### Absorptie

Cellulaire opname van talimogene laherparepvec vindt plaats via HSV-1-receptoren op tumoren en niet-tumorcellen na lokale injectie in tumoren. Omdat talimogene laherparepvec intratumoraal wordt geïnjecteerd en vermenigvuldigd, hebben de biologische beschikbaarheid en systemische concentratie van talimogene laherparepvec geen voorspellende waarde voor de activiteit van de werkzame stof; deze zijn daarom niet geëvalueerd.



## Metabolisme/eliminatie

Talimogene laherparepvec wordt geklaard via algemene afweermechanismen van de gastheer (bv. autofagie, adaptieve immuunresponsen). Talimogene laherparepvec wordt afgebroken via typische endogene eiwitten en DNA katabole routes. Net als bij andere wild-type HSV-1-infecties kan een latente pool van talimogene laherparepvec-DNA persisteren in neuronale cellen die de injectieplaatsen innervieren; het optreden van een latente infectie met talimogene laherparepvec kan daarom niet worden uitgesloten.

## Biodistributie (in het lichaam) en virale *shedding* (excretie/secretie)

Talimogene laherparepvec-DNA is gekwantificeerd met een uiterst sensitieve en specifieke kwantitatieve polymerasekettingreactietest (qPCR-test), wat niet noodzakelijkerwijs correleert met de kans op virale infectiviteit. Talimogene laherparepvec is ook gekwantificeerd in klinische onderzoeken met behulp van virusinfectiviteitstests op geselecteerde patiëntenmonsters van de injectieplaatsen en in sommige gevallen van mogelijke herpeslaesies.

### *Klinische biodistributie, eliminatie en shedding*

De biodistributie en *shedding* van intralaesionaal toegediend talimogene laherparepvec zijn onderzocht in een klinisch onderzoek waarin talimogene laherparepvec-DNA in bloed, in urine, op de injectieplaats, op de buitenkant van occlusieve verbanden, in orale mucosa, in het anogenitale gebied en in vermoedelijke herpeslaesies werd gemeten. Zestig patiënten met melanoom kregen een intralaesionale injectie Imlygic, waarbij dezelfde dosering en hetzelfde schema werden gebruikt als in klinisch onderzoek 005/05 (zie rubriek 5.1). Tijdens de behandeling werden er monsters van occlusieve verbanden afgenomen. Tijdens de behandeling en tot 30 dagen na het einde van de behandeling werden er bloed- en urinemonsters afgenomen. Tijdens de behandeling en tot 60 dagen na het einde van de behandeling werden er monsters van de injectieplaats, orale mucosa en het anogenitale gebied afgenomen. Er werden monsters van vermoedelijke herpeslaesies afgenomen wanneer er bij een patiënt laesies optraden die vermoedelijk werden veroorzaakt door herpes. Als de qPCR-test voor talimogene laherparepvec-DNA positief was, werd er een TCID<sub>50</sub>-test uitgevoerd om de virale infectiviteit te meten. Gegevens van de 60 behandelde patiënten duiden erop dat op alle plaatsen talimogene laherparepvec-DNA aanwezig was tijdens het onderzoek (zie tabel 6).

**Tabel 6. Patiënten met detecteerbaar DNA tijdens de behandeling**

Lichaamsvocht/plaats	Patiënten met detecteerbaar DNA tijdens de behandeling (n = 60)
Bloed	59 (98%)
Urine	19 (32%)
Injectieplaats	60 (100%)
Buitenkant van het occlusieve verband	48 (80%)
Orale mucosa	8 (13%)
Anogenitaal gebied	5 (19%) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Voor het anogenitale gebied werden 26 patiënten getest op Imlygic-DNA.

Het percentage monsters en personen met talimogene laherparepvec-DNA was in cyclus 2 van de behandeling het hoogst voor bloed, urine, injectieplaats en occlusieve verbanden, in cyclus 1 van de behandeling het hoogst voor de orale mucosa en in cyclus 1 en 2 het hoogst voor het anogenitale gebied. Onder de patiënten met detecteerbaar talimogene laherparepvec-DNA in bloed, urine, orale mucosa en het anogenitale gebied bevatte geen enkel monster 30 dagen na het einde van de behandeling talimogene laherparepvec-DNA. Voor patiënten met detecteerbaar DNA in geïnjecteerde laesies bevatte geen enkel monster 60 dagen na het einde van de behandeling talimogene laherparepvec-DNA.

In totaal was bij 3 van de 19 patiënten met laesies die vermoedelijk werden veroorzaakt door herpes op elk moment tijdens het onderzoek talimogene laherparepvec-DNA aanwezig. De virale activiteit

werd gemeten in monsters van de injectieplaats, oclusieve verbanden, orale mucosa, het anogenitale gebied en vermoedelijke herpeslaesies die positief werden getest op talimogene laherparepvec-DNA. Er werd geen virale activiteit gedetecteerd in monsters van oclusieve verbanden, orale mucosa, het anogenitale gebied en vermoedelijke herpeslaesies. Bij 7 (11%) patiënten werd het infectieuze talimogene laherparepvec-virus op meerdere momenten in het onderzoek gedetecteerd op de injectieplaats; na cyclus 2 of na het einde van de behandeling werden er geen monsters positief getest op virale infectiviteit.

#### Farmacokinetiek bij bijzondere populaties

Er is geen farmacokinetisch onderzoek met talimogene laherparepvec uitgevoerd bij bijzondere populaties.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bij doses tot  $4 \times 10^8$  PFU/kg of  $10^7$  PFU/dosis (60 keer zo hoog als de hoogste voorgestelde klinische dosis) werden enkele of herhaalde doses talimogene laherparepvec, toegediend via s.c., i.v. of intratumorale injectie, goed verdragen door immuuncompetente muizen, ratten en honden. Er werden geen neuropathologische of neurologische bijwerkingen waargenomen. In een *in-vivo*-onderzoek met intracerebrale injectie was talimogene laherparepvec 10.000 keer minder neurovirulent in vergelijking met de wild-type HSV-1-dosis die bij muizen in 50% van de gevallen tot de dood leidt.

Talimogene laherparepvec werd in doses tot  $2 \times 10^8$  PFU/kg (30 keer zo hoog als de hoogste voorgestelde klinische dosis) geïnjecteerd in diverse xenotumortransplantaten bij immuundeficiënte muizen (naakte muizen en SCID-muizen). Een letale systemische virusinfectie werd waargenomen bij maximaal 20% van de naakte muizen (voornamelijk deficiënt in de T-lymfocytenfunctie) en 100% van de SCID-muizen (die zowel T- als B-lymfocyten missen).

In alle onderzoeken werd bij 14% van de naakte muizen een fatale verspreide virusinfectie waargenomen na behandeling met talimogene laherparepvec in doses die 10 tot 100 keer hoger waren dan de wild-type HSV-1-doses die tot 100% letaliteit leiden.

#### Mutageniteit

Het genotoxische potentieel van talimogene laherparepvec is niet beoordeeld in langdurig onderzoek bij mens of dier. Omdat wild-type HSV-1 niet in het gastheergenoem integreert, is het risico op insertiemutagenese met talimogene laherparepvec verwaarloosbaar.

#### Carcinogeniteit

Het carcinogene potentieel van talimogene laherparepvec is niet beoordeeld in langdurig onderzoek bij mens of dier. Beschikbare gegevens voor talimogene laherparepvec en wild-type HSV-1 wijzen echter niet op een carcinogeen risico voor de mens.

#### Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er waren geen effecten op mannelijke of vrouwelijke voortplantingsweefsels na behandeling van volwassen muizen met doses tot  $4 \times 10^8$  PFU/kg (60 keer hoger, op basis van PFU/kg, dan de maximale klinische dosis). Er werden geen effecten op de embryofotale ontwikkeling waargenomen wanneer talimogene laherparepvec tijdens de organogenese aan drachtige muizen werd toegediend in doses tot  $4 \times 10^8$  (400 miljoen) PFU/kg (60 keer hoger, op basis van PFU/kg, dan de maximale klinische dosis). In foetaal bloed werden verwaarloosbare hoeveelheden ( $< 0,001\%$  van de bloedwaarde bij het moederdier) talimogene laherparepvec-DNA gevonden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaat-dihydraat  
Natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat  
Natriumchloride  
Myo-inositol  
Sorbitol (E420)  
Water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### 6.3 Houdbaarheid

#### Ongeopende injectieflacon

5 jaar.

#### Imlygic-injectieflacons ontdooien

- Laat bevroren Imlygic-injectieflacons vóór gebruik bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) ontdooien totdat Imlygic vloeibaar is (ongeveer 30 minuten). Voorzichtig ronddraaien. NIET schudden.
- Injectieflacons moeten tot aan de toediening in de oorspronkelijke doos worden ontdooid en bewaard, ter bescherming tegen licht.

#### Na het ontdooien

- Dien Imlygic na het ontdooien zo snel als praktisch mogelijk is toe.
- Ontdooid Imlygic is stabiel wanneer het bewaard wordt bij temperaturen van 2°C tot 25°C, beschermd tegen licht in de oorspronkelijke injectieflacon, in een injectiespuit, of in de oorspronkelijke injectieflacon gevolgd door een injectiespuit. Overschrijd de bewaartijden aangegeven in tabel 7 en tabel 8 niet.
- Wanneer ontdooid Imlygic in de oorspronkelijke injectieflacon gevolgd door een injectiespuit bewaard wordt:
  - dient hetzelfde temperatuurbereik aangehouden te worden gedurende de hele bewaartijd tot aan de toediening.
  - dient de bewaartijd in de injectiespuit bij omgevingstemperatuur tot 25°C maximaal 2 uur te bedragen voor 10<sup>6</sup> (1 miljoen) PFU/ml en 4 uur voor 10<sup>8</sup> (100 miljoen) PFU/ml zie tabel 7).
  - dient de maximale cumulatieve bewaartijd (bewaartijd in injectieflacon plus bewaartijd in injectiespuit) de bewaartijden in tabel 8 niet te overschrijden.
- Imlygic mag na ontdooien niet opnieuw worden ingevroren. Gooi ontdooid Imlygic in de injectieflacon of injectiespuit weg als deze langer dan de onderstaand aangegeven tijd is bewaard.

**Tabel 7. Maximale bewaartijd voor ontdooid Imlygic in injectiespuit**

	<b>10<sup>6</sup> (1 miljoen) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 miljoen) PFU/ml</b>
<b>2 °C tot 8 °C</b>	8 uur	8 uur
<b>tot 25 °C</b>	2 uur	4 uur

**Tabel 8. Maximale cumulatieve bewaartijd (bewaartijd in injectieflacon plus bewaartijd in injectiespuit) voor ontdooid Imlygic**

	<b>10<sup>6</sup> (1 miljoen) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 miljoen) PFU/ml</b>
<b>2 °C tot 8 °C</b>	24 uur	1 week (7 dagen)
<b>tot 25 °C</b>	12 uur	24 uur

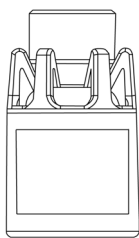
#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de vriezer (-90 °C tot -70 °C) en bevroren transporteren (-90 °C tot -70 °C).  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Imlygic wordt geleverd als een oplossing van één ml zonder conserveermiddel in een injectieflacon (cyclo-olefinepolymeer kunsthar) voor eenmalig gebruik met stop (chlorbutyl-elastomeer) en verzegeling (aluminium) met flip-off-dop (polypropyleen) in twee verschillende verschijningsvormen:

Afbeelding 6. Injectieflacon voor eenmalig gebruik in een heldere plastic huls van copolyester



OF

Afbeelding 7. injectieflacon voor eenmalig gebruik zonder heldere plastic huls



De dop van de injectieflacon is kleurcodeerd: 10<sup>6</sup> (1 miljoen) PFU/ml is lichtgroen en 10<sup>8</sup> (100 miljoen) PFU/ml is koningsblauw.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Neem de lokale richtlijnen van de instelling in acht wat betreft hantering en toediening, persoonlijke beschermingsmiddelen, accidenteel morsen en afvalverwijdering.

- Draag tijdens het bereiden en toedienen van Imlygic een beschermende schort of laboratoriumjas, een veiligheidsbril of gelaatsscherm en handschoenen. Dek vóór toediening eventuele blootgestelde wonden af. Vermijd contact met huid, ogen of slijmvliezen.

- Verwissel de handschoenen na toediening alvorens occlusief verband op geïnjecteerde laesies aan te brengen. Veeg de buitenkant van het occlusief verband af met een alcoholdoekje. Het is aan te bevelen om indien mogelijk de injectieplaats te allen tijde afgedekt te houden met lucht- en waterdicht verband. Om het risico op virale transmissie te beperken dienen patiënten hun injectieplaatsen bedekt te houden voor minstens 8 dagen na de laatste behandeling of langer indien er vocht wordt afgescheiden op de injectieplaats. Adviseer patiënten om het verband aan te brengen volgens de instructies van de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en om het verband te vervangen als het loslaat.
- Alle materialen die in contact zijn geweest met Imlygic (bv. injectieflacon, spuit, naald, watjes of gaasjes) dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale procedures van de instelling.

#### Accidentele blootstelling

- In geval van een accidentele beroepsmatige blootstelling aan Imlygic (bv. door spatten in de ogen of op slijmvliezen) tijdens de bereiding of toediening dient minimaal 15 minuten met schoon water te worden gespoeld. In geval van blootstelling van beschadigde huid of een prikaccident moet het aangedane gebied grondig worden gereinigd met water en zeep en/of een desinfecterend middel.
- Behandel alle plekken waar Imlygic is gemorst, met een virusdodend middel en absorberende materialen.
- Adviseer patiënten om gebruikte verbanden en reinigingsmaterialen in een afgesloten plastic zak te stoppen, aangezien deze besmet kunnen zijn, en de zak met het huishoudelijk afval weg te gooien.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen. Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd overeenkomstig de richtlijnen van de instelling met betrekking tot genetisch gemodificeerde organismen of biologisch gevaarlijk afval, zoals van toepassing.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

BioVex Inc. – Dochtermaatschappij van Amgen, Inc.  
34 Commerce Way  
Woburn  
Massachusetts  
01801  
Verenigde Staten van Amerika

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
België

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN  
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE  
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN  
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering van IMLYGIC in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en de vorm van een educatief en gecontroleerd distributieprogramma, met inbegrip van communicatiemediën, distributiemodaliteiten, en elk ander aspect van het programma.

Het educatieve programma is bedoeld om te informeren over belangrijke risico's geassocieerd met IMLYGIC:

- Herpesinfectie die in het hele lichaam optreedt (verspreide herpesinfectie) bij immuungecompromitteerde individuen (personen met enige congenitale of verworven cellulaire en/of humorale immuundeficiëntie, bijv. HIV/AIDS, leukemie, lymfoom, gewone variabele immuundeficiëntie of personen die chronisch hoge doses steroïden of andere immunosuppressiva nodig hebben)
- Accidentele blootstelling van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (HCP's) aan IMLYGIC
- Overdracht van IMLYGIC op nauwe contacten of beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg na direct contact met geïnjecteerde laesies of lichaamsvocht
- Symptomatische herpesinfectie als gevolg van reactivering van IMLYGIC of latente herpes (wild-type HSV-1) in patiënten
- Patiënten met een verzwakt immuunsysteem (immuungecompromitteerde patiënten) behandeld met IMLYGIC en lijdend aan een gelijktijdige infectie
- Combinatie met andere therapieën zoals chemotherapie of immunosuppressiva
- Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven

De MAH zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar IMLYGIC op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/zorgverleners, waarvan verwacht wordt dat ze IMLYGIC voorschrijven, afleveren of gebruiken, toegang hebben tot/voorzien worden van de volgende educatieve materialen:

- Educatief materiaal voor artsen
- Informatiepakket voor de patiënt

**Het educatieve materiaal voor artsen** moet bevatten:

- De samenvatting van de productkenmerken
- Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Patiëntenwaarschuwingskaart
- **De Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** moet volgende essentiële onderdelen bevatten:
  - Informatie over het risico op herpesinfectie bij patiënten behandeld met IMLYGIC
  - Informatie over het risico op verspreide herpesinfectie bij immuungecompromitteerde individuen behandeld met IMLYGIC
  - Aanbevelingen betreffende accidentele blootstelling aan IMLYGIC aan HCP's
  - Om te allen tijde een beschermend schort of laboratoriumjas, een veiligheidsbril en handschoenen te dragen tijdens de bereiding of toediening van IMLYGIC
  - Om contact te vermijden met huid, ogen, slijmvliezen en direct contact (zonder handschoenen) te vermijden met geïnjecteerde laesies of lichaamsvocht van behandelde patiënten
  - Instructies over eerste hulp na accidentele blootstelling



- Immuungecompromitteerde en zwangere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg mogen IMLYGIC niet bereiden en toedienen
  - Aanbevelingen betreffende accidentele overdracht van IMLYGIC van de patiënt op nauwe contacten of HCP's
  - Instructies over hoe te handelen na toediening/accidentele overdracht en over hoe vaak en op welke wijze het verband verwisseld moet worden en wie het verband niet mag verwisselen
  - Instructies om het risico te beperken op blootstelling van nauwe contacten aan bloed en lichaamsvocht tijdens de behandeling met IMLYGIC en tot 30 dagen na de laatste toediening van IMLYGIC. Volgende activiteiten dienen te worden vermeden:
    - Geslachtsgemeenschap zonder latex condoom
    - Zoenen als een van beide open zweertjes heeft in de mond
    - Gemeenschappelijk gebruik van bestek, servies en drinkgerei
    - Gemeenschappelijk gebruik van injectienaalden, scheermessen en tandenborstels
  - Adequate afvalverwijdering en ontsmetting, overeenkomstig de aanbevelingen voor de verwijdering van biologisch gevaarlijk afval
  - Informatie over het gebruik van IMLYGIC bij zwangerschap
  - Instructies over hoe om te gaan met mogelijke ongewenste voorvallen inclusief het verstrekken van het lotnummer in het geval van het rapporteren van een bijwerking
- **De patiëntenwaarschuingskaart** moet volgende essentiële boodschappen bevatten:
    - Een waarschuwingsboodschap voor HCP's die de patiënt op enig moment behandelen, inclusief noodsituaties, dat de patiënt IMLYGIC gebruikt
    - Contactgegevens van de voorschrijver van IMLYGIC
    - Details over de startdatum van de behandeling met IMLYGIC, lotnummer, datum van toediening, fabrikant en vergunninghouder van het product
    - Informatie over herpeslaesies
  - Het informatiepakket voor de patiënt moet bevatten:
    - Patiëntenbijsluiter
    - Gids voor de patiënt/zorgverlener en nauwe contacten
  - **De gids voor de patiënt/zorgverlener en nauwe contacten** moet de volgende essentiële boodschappen bevatten:
    - Een beschrijving van de belangrijke risico's geassocieerd met het gebruik van IMLYGIC
    - Instructies over hoe te handelen na toediening en over op welke wijze en hoe vaak het verband verwisseld moet worden en wie het verband niet mag verwisselen.
    - Informatie over de klachten en verschijnselen van het risico op een herpesinfectie
    - Informatie over het gebruik van IMLYGIC bij zwangerschap
    - Aanbevelingen betreffende accidentele overdracht van IMLYGIC van de patiënt op nauwe contacten of HCP's
    - Instructies om het risico te beperken op blootstelling van nauwe contacten aan bloed en lichaamsvocht tijdens de behandeling met IMLYGIC en tot 30 dagen na de laatste toediening van IMLYGIC. De volgende activiteiten dienen te worden vermeden:
      - Geslachtsgemeenschap zonder latex condoom
      - Zoenen als een van beide een open zweertje heeft in de mond
      - Gemeenschappelijk gebruik van bestek, servies en drinkgerei
      - Gemeenschappelijk gebruik van injectienaalden, scheermessen en tandenborstels
    - Adequate afvalverwijdering en ontsmetting, overeenkomstig de aanbevelingen voor de verwijdering van biologisch gevaarlijk afval
    - Instructies over hoe te handelen na accidentele overdracht

Het gecontroleerde distributieprogramma heeft als doel om de bevoorradingsketen van het product te managen om ervoor te zorgen dat de vereisten voor koude opslag gewaarborgd zijn en om de distributie van IMLYGIC naar bevoegde centra en tot bij de patiënt te controleren.

De MAH zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar IMLYGIC op de markt gebracht wordt, een systeem aanwezig is met als doel de distributie te controleren dat verdergaat dan het niveau van controle door routine risicobeperkende maatregelen. Aan de volgende vereisten moeten worden voldaan vooraleer het product wordt afgeleverd:

- Bevoegde en bekwame HCP's om de risico's op het optreden van specifieke bijwerkingen bij patiënten, HCP's en nauwe contacten van de patiënt te beperken
  - Opgeleide HCP's en ondersteunend personeel betreffende de veilige en gepaste opslag, hantering en toediening van IMLYGIC, en klinische follow-up voor patiënten behandeld met IMLYGIC
  - Verstrekken van specifieke veiligheidsinformatie aan patiënten en het belang van het delen van deze informatie met familie en zorgverleners communiceren naar patiënten
  - Opgeleide HCP's om het lotnummer vast te leggen in het patiëntendossier en op de patiëntenwaarschuwingskaart voor alle injecties en om het lotnummer te verstrekken bij het melden van bijwerkingen
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
Het indienen van de voorlopige resultaten van onderzoek 20110266 (een multicentrisch, gerandomiseerd, open-label fase 2-onderzoek waarin de werkzaamheid en veiligheid van neoadjuvante behandeling met talimogene laherparepvec plus chirurgie versus chirurgie alleen wordt onderzocht voor operabel melanoom van stadium IIIB tot IVM1a).	31 december 2019
Het verstrekken van de voorlopige werkzaamheidsresultaten van het fase III-onderdeel van onderzoek 20110265 (een multicentrisch onderzoek waarin de combinatie van talimogene laherparepvec met pembrolizumab wordt onderzocht).	30 juni 2019

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imlygic 10<sup>6</sup> plaquevormende eenheden (PFU)/ml oplossing voor injectie  
talimogene laherparepvec

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 1 ml met 1 x 10<sup>6</sup> (1 miljoen) plaquevormende eenheden (PFU) talimogene laherparepvec.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Dinatriumfosfaat-dihydraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, natriumchloride, myo-inositol, sorbitol (E420), water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
1 injectieflacon.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intralaesionaal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -70 °C en bevroren transporteren bij -90 °C tot -70 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen.  
Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd overeenkomstig de richtlijnen van de instelling met betrekking tot genetisch gemodificeerde organismen of biologisch gevaarlijk afval.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1064/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**LABEL INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Imlygic 10<sup>6</sup> PFU/ml injectievloeistof  
talimogene laherparepvec  
Intralaesionaal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imlygic 10<sup>8</sup> plaquevormende eenheden (PFU)/ml oplossing voor injectie  
talimogene laherparepvec

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 1 ml met 1 x 10<sup>8</sup> (100 miljoen) plaquevormende eenheden (PFU) talimogene laherparepvec.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Dinatriumfosfaat-dihydraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, natriumchloride, myo-inositol, sorbitol (E420), water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intralaesionaal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -70 °C en bevroren transporteren bij -90 °C tot -70 °C.



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen.  
Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd overeenkomstig de richtlijnen van de instelling met betrekking tot genetisch gemodificeerde organismen of biologisch gevaarlijk afval.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1064/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**LABEL INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Imlygic 10<sup>8</sup> PFU/ml injectievloeistof  
talimogene laherparepvec  
Intralaesionaal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Imlygic 10<sup>6</sup> plaquevormende eenheden (PFU)/ml oplossing voor injectie Imlygic 10<sup>8</sup> plaquevormende eenheden (PFU)/ml oplossing voor injectie talimogene laherparepvec**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Imlygic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt of moet er extra voorzichtig mee worden omgegaan?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Imlygic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Imlygic wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een vorm van huidkanker, 'melanoom' genoemd, die is uitgezaaid in de huid of lymfeklieren, wanneer een operatie niet mogelijk is.

De werkzame stof in Imlygic is talimogene laherparepvec. Dit is een verzwakte vorm van het herpes-simplex-virus type 1 (HSV-1), dat algemeen bekend staat als het koortslipvirus. Om van HSV-1 Imlygic te maken is het virus zodanig veranderd dat het zich in tumoren effectiever vermenigvuldigt dan in normale cellen. Dit leidt tot vernietiging van geïnfecteerde tumorcellen. Daarnaast helpt Imlygic uw immuunsysteem om ook elders in uw lichaam tumoren te herkennen en te vernietigen.

#### **2. Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt of moet er extra voorzichtig mee worden omgegaan?**

##### **Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw arts of verpleegkundige heeft u verteld dat u een ernstig verzwakt immuunsysteem heeft.

##### **Wanneer moet er extra voorzichtig met dit middel worden omgegaan?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

### Patiënten met een verzwakt immuunsysteem

Patiënten met een verzwakt immuunsysteem kunnen een levensbedreigende herpesinfectie oplopen. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een verzwakt immuunsysteem heeft of dat in het verleden heeft gehad, als u hiv/aids, leukemie of beenmergkanker heeft of als u steroïden of andere geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem onderdrukken.

### Accidentele verspreiding van Imlygic bij uzelf en anderen

Imlygic kan naar andere delen van uw lichaam of naar andere mensen worden verspreid via direct contact met uw lichaamsvocht of injectieplaatsen.

U dient zich aan de volgende punten te houden om te voorkomen dat u Imlygic verspreidt naar andere delen van uw lichaam of naar uw nauwe contacten (dat zijn bijvoorbeeld uw huisgenoten, verzorgers, sekspartners of iemand met wie u het bed deelt):

- Vermijd direct contact tussen uw injectieplaatsen of lichaamsvocht (bv. bloed en urine) en nauwe contacten (bv. door een latex condoom te gebruiken tijdens seksuele activiteiten en nauwe contacten niet te zoenen als een u van beiden een open koortslip heeft) tijdens uw behandeling met Imlygic en tot 30 dagen na uw laatste dosis.
- Raak uw injectieplaatsen niet aan en krab er niet aan.
- Houd uw injectieplaatsen altijd afgedekt met luchtdicht en waterdicht verband. Breng het verband aan zoals uw arts of verpleegkundige het u heeft uitgelegd. Als het verband niet meer goed vastzit of helemaal loslaat, vervang het dan onmiddellijk door een schoon verband.
- Stop alle gebruikte verbanden en reinigingsmaterialen in een afgesloten plastic zak en gooi deze weg met het huishoudelijk afval.

Geef uw nauwe contacten de instructie om:

- direct contact met uw lichaamsvocht of injectieplaatsen te vermijden;
- handschoenen te dragen terwijl ze uw verband verwisselen.

Als uw nauwe contacten per ongeluk aan Imlygic worden blootgesteld, moeten ze het aangedane gebied van hun lichaam reinigen met water en zeep en/of een desinfecterend middel. Als ze klachten of symptomen van een herpesinfectie krijgen, moet u ze vragen contact op te nemen met hun arts of verpleegkundige. Als er vermoed wordt dat er sprake is van herpeslaesies (blaren of zweren), kunnen patiënten en nauwe contacten follow-up tests laten uitvoeren door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om de eigenschappen van de infectie te bepalen. Bespreek dit met uw arts of verpleegkundige.

### Nauwe contacten die zwanger zijn of een verzwakt immuunsysteem hebben, en pasgeborenen

Zorg dat uw nauwe contacten die zwanger zijn of een verzwakt immuunsysteem hebben, uw injectieplaatsen, gebruikte verbanden en reinigingsmaterialen niet aanraken. Houd gebruikte verbanden en reinigingsmaterialen uit de buurt van pasgeborenen.

### Herpesinfectie

Tijdens of na behandeling met Imlygic kunt u een koortslip of een ernstigere herpesinfectie krijgen. Klachten en symptomen die verband houden met de behandeling met Imlygic, kunnen hetzelfde zijn als die van een herpesinfectie en bestaan onder meer uit pijn, een branderig of tintelend gevoel in een blaas rond de mond of geslachtsorganen, of op de vingers of oren, oogpijn, gevoeligheid voor licht, afscheiding uit de ogen of wazig zien, zwakte in armen of benen, extreme slaperigheid en geestelijke verwardheid. Als u deze symptomen heeft, moet u de normale hygiëne in acht nemen om te voorkomen dat u het virus op anderen overbrengt. Als er vermoed wordt dat er sprake is van herpeslaesies (blaren of zweren), kunnen patiënten en nauwe contacten follow-up tests laten uitvoeren door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om de eigenschappen van de infectie te bepalen. Bespreek dit met uw arts of verpleegkundige.

### Infectie en vertraagde genezing van de Imlygic-injectieplaats

Imlygic kan infectie op de injectieplaats veroorzaken. Klachten en symptomen van een infectie zijn onder meer pijn, roodheid, warmte, zwelling, afscheiding of een zweer, koorts en koude rillingen. Het kan langer dan normaal duren voordat de injectieplaats genezen is. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een of meer van deze symptomen heeft.

### Auto-immuunreacties

Imlygic kan een auto-immuunreactie veroorzaken (een te sterke reactie van het immuunsysteem van het lichaam). Sommige mensen die Imlygic gebruikten, kregen een ontsteking in de nieren (glomerulonefritis), vernauwing of verstopping van bloedvaten (vasculitis), zwelling van de longen (pneumonitis), verergering van huidschilfering (psoriasis) of huidgebieden zonder enige kleur (vitiligo). Breng uw arts of verpleegkundige op de hoogte als u een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte heeft.

### Plasmacytoom

Imlygic kan opeenhoping van kwaadaardige witte bloedcellen op of in de buurt van de injectieplaats veroorzaken (plasmacytoom). Breng uw arts of verpleegkundige op de hoogte als u een voorgeschiedenis van leukemie heeft, waaronder multipel myeloom.

### Ademhalingsproblemen

Als u een tumor in uw hals heeft, zal uw arts of verpleegkundige u mogelijk waarschuwen dat u tijdens de behandeling met Imlygic samendrukking van uw luchtwegen kan ervaren.

### Patiënten zonder eerdere herpesinfectie

Als u in het verleden nog nooit een herpesinfectie heeft gehad, heeft u mogelijk een grotere kans op koorts, koude rillingen en griepachtige verschijnselen tijdens de periode van de eerste 6 behandelingen met Imlygic.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Imlygic wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat de effecten van Imlygic bij personen jonger dan 18 jaar niet bekend zijn.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Imlygic nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken, waaronder geneesmiddelen als aciclovir voor het behandelen of voorkomen van herpesinfecties? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Aciclovir en andere antivirale middelen kunnen de effecten van Imlygic verminderen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Vraag advies aan uw arts of verpleegkundige als u:

- denkt zwanger te zijn;
- zwanger wilt worden.

Uw arts of verpleegkundige zal bepalen of Imlygic geschikt is voor u.

Bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt. Imlygic zou schade kunnen toebrengen aan uw ongeboren baby.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap tijdens de behandeling met Imlygic te voorkomen. Overleg met uw arts of verpleegkundige over geschikte anticonceptiemethoden.

Het is niet bekend of Imlygic in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is belangrijk het aan uw arts of verpleegkundige te vertellen als u borstvoeding geeft of van plan bent dit te doen. Uw arts of verpleegkundige zal u helpen bij de beslissing om te stoppen met het geven van borstvoeding of te stoppen met het gebruik van Imlygic, waarbij rekening wordt gehouden met het belang van borstvoeding voor de baby en het belang van Imlygic voor u.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Tijdens de behandeling met Imlygic kunt u last krijgen van symptomen als duizeligheid of verwardheid. Dit kan een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Wees voorzichtig wanneer u een voertuig bestuurt of machines bedient, totdat u zeker weet dat u geen nadelige invloed van Imlygic ondervindt.

### **Imlygic bevat natrium en sorbitol**

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 30 mg natrium (het belangrijkste bestanddeel van keukenzout) per dosis van 4 ml. Dit komt overeen met 1,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor volwassenen.

Dit geneesmiddel bevat 80 mg sorbitol per dosis van 4 ml.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

Imlygic wordt in een ziekenhuis onder toezicht van een arts of verpleegkundige toegediend. De aanbevolen eerste dosis is maximaal 4 ml Imlygic in een concentratie van  $10^6$  (1 miljoen) PFU/ml. Volgende dosissen zijn maximaal 4 ml Imlygic in een concentratie van  $10^8$  (100 miljoen) PFU/ml.

Uw arts of verpleegkundige injecteert Imlygic rechtstreeks in uw tumor(en) met een naald en een spuit. De tweede injectie krijgt u 3 weken na de eerste injectie. Daarna krijgt u elke 2 weken injecties zolang u een of meerdere tumoren heeft.

Uw arts of verpleegkundige beslist welke tumor(en) wordt/worden geïnjecteerd en zal mogelijk niet elke tumor injecteren. Terwijl u met Imlygic wordt behandeld, kan/kunnen uw bestaande tumor(en) groter worden en kunnen er nieuwe tumoren ontstaan.

U kunt ervan uitgaan dat u minstens 6 maanden of langer met Imlygic zal worden behandeld.

### **Heeft u een dosis van dit middel gemist?**

Het is belangrijk dat u op al uw afspraken komt om Imlygic toegediend te krijgen. Als u een afspraak heeft gemist, moet u uw arts of verpleegkundige vragen wanneer u de volgende dosis kunt krijgen.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Infectie veroorzaakt door bacteriën (cellulitis) op de injectieplaats wordt vaak gezien bij patiënten die Imlygic krijgen. Wonden schoon houden en afdekken met verband kan dergelijke infecties helpen voorkomen.

Zeer vaak worden griepachtige verschijnselen, koorts en koude rillingen gezien bij patiënten die met Imlygic worden behandeld. Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk binnen de eerste 72 uur na de behandeling.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die Imlygic toegediend krijgen:

**Zeer vaak** (bij meer dan 1 op de 10 personen):

- Zwelling van weefsels (perifeer oedeem)
- Hoofdpijn
- Hoesten
- Braken, diarree, obstipatie, misselijkheid
- Spierpijn (myalgie), pijnlijke/gezwellen gewrichten (artralgie), pijn in de ledematen
- Griepachtige verschijnselen, koorts (pyrexie), koude rillingen, vermoeidheid, pijn
- Pijn, roodheid, bloeding, zwelling, ontsteking, afscheiding en een warm gevoel op de injectieplaats

**Vaak** (bij minder dan 1 op de 10 personen):

- Infectie veroorzaakt door bacteriën (cellulitis), koortslip (orale herpes)
- Tumorpijn, geïnfecteerde tumor
- Laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- Bijwerkingen die verband houden met het immuunsysteem zoals vernauwing of verstopping van bloedvaten (vasculitis), ontsteking van de longen (pneumonitis), verergering van huidschilfering (verergering van psoriasis), en ontsteking van de nieren (glomerulonefritis)
- Uitdroging (dehydratie)
- Verwardheid, angst, depressie, duizeligheid, slapeloosheid (insomnia)
- Pijn in het oor, de keel, de buik, de lies, de rug en de oksel
- Versnelde hartslag in rust (tachycardie)
- Bloedstolsel in een diepgelegen ader (diepveneuze trombose), hoge bloeddruk (hypertensie), roodheid in het gezicht (blozen)
- Kortademigheid (dyspneu), infectie van de bovenste luchtwegen
- Ongemak in de buik
- Huidgebieden zonder enige kleur (vitiligo), huiduitslag, ontstoken huid (dermatitis)
- Zich algemeen niet goed voelen
- Gewichtsverlies
- Wondcomplicatie, afscheiding, kneuzing (contusie), pijn na de procedure

**Soms** (bij minder dan 1 op de 100 personen):

- Infectie van de incisieplaats
- Kwaadaardige witte bloedcellen op of in de buurt van de injectieplaats (plasmacytoom)
- Ooginfectie veroorzaakt door herpes (herpeskeratitis)
- Samengedrukte luchtwegen (obstructieve stoornis van de luchtwegen)
- Allergische reactie (overgevoeligheid)

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe wordt dit middel bewaard?**

Imlygic wordt door de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in uw ziekenhuis bewaard.



Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -70 °C en bevroren transporteren bij -90 °C tot -70 °C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is talimogene laherparepvec.  
Elke injectieflacon bevat 1 optrekbare ml oplossing in een nominale concentratie van  $1 \times 10^6$  (1 miljoen) plaquevormende eenheden (PFU)/ml of  $1 \times 10^8$  (100 miljoen) PFU/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn dinatriumfosfaat-dihydraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, natriumchloride, myo-inositol, sorbitol (E420), water voor injecties (zie rubriek 2).

### **Hoe ziet Imlygic eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Imlygic is een heldere tot halfdoorschijnende ( $10^6$  PFU/ml) of halfdoorschijnende tot ondoorschijnende ( $10^8$  PFU/ml) vloeistof. Het middel wordt geleverd als 1 ml oplossing zonder conserveermiddel in een injectieflacon (cyclo-olefinepolymeer kunsthar) voor eenmalig gebruik met stop (chlorbutyl-elastomeer) en verzegeling (aluminium) met flip-off-dop (polypropyleen).

De dop van de injectieflacon is kleurgecodeerd:  $10^6$  PFU/ml is lichtgroen en  $10^8$  PFU/ml is koningsblauw.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Amgen B.V.  
Nederland  
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 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**Imlygic-injectieflacons ontdooien

- Laat bevroren Imlygic-injectieflacons vóór gebruik bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) ontdooien totdat Imlygic vloeibaar is (ongeveer 30 minuten). Voorzichtig ronddraaien. NIET schudden.
- Injectieflacons moeten tot toediening in de oorspronkelijke doos worden ontdooid en bewaard ter bescherming tegen licht.

Na het ontdooien

- Dien Imlygic na het ontdooien zo snel als praktisch mogelijk is toe.
- Ontdooid Imlygic is stabiel wanneer het bewaard wordt bij temperaturen van 2°C tot 25°C, beschermd tegen licht in de oorspronkelijke injectieflacon, in een injectiespuit, of in de oorspronkelijke injectieflacon gevolgd door een injectiespuit. Overschrijd de bewaartijden aangegeven in tabel 1 en tabel 2 niet.
- Wanneer ontdooid Imlygic in de oorspronkelijke injectieflacon gevolgd door een injectiespuit bewaard wordt:
  - dient hetzelfde temperatuurbereik aangehouden te worden gedurende de hele bewaartijd tot aan de toediening.
  - dient de bewaartijd in de injectiespuit bij omgevingstemperatuur tot 25 °C maximaal 2 uur te bedragen voor 10<sup>6</sup> (1 miljoen) PFU/ml en 4 uur voor 10<sup>8</sup> (100 miljoen) PFU/ml (zie tabel 1).
  - dient de maximale cumulatieve bewaartijd (bewaartijd in injectieflacon plus bewaartijd in injectiespuit) de bewaartijden in tabel 2 niet te overschrijden.
- Imlygic mag na ontdooien niet opnieuw worden ingevroren. Gooi ontdooid Imlygic in de injectieflacon of injectiespuit weg als deze langer dan de onderstaand aangegeven tijd is bewaard.

**Tabel 1. Maximale bewaartijd voor ontdooid Imlygic in spuit**

	<b>10<sup>6</sup> (1 miljoen) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 miljoen) PFU/ml</b>
<b>2 °C tot 8 °C</b>	8 uur	8 uur
<b>tot 25 °C</b>	2 uur	4 uur

**Tabel 2. Maximale cumulatieve bewaartijd (bewaartijd in injectieflacon plus bewaartijd in spuit) voor ontdooid Imlygic**

	<b>10<sup>6</sup> (1 miljoen) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 miljoen) PFU/ml</b>
<b>2 °C tot 8 °C</b>	24 uur	1 week (7 dagen)
<b>tot 25 °C</b>	12 uur	24 uur

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen. Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd overeenkomstig de richtlijnen van de instelling met betrekking tot genetisch gemodificeerde organismen of biologisch gevaarlijk afval, zoals van toepassing.