

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imlygic 10⁶ plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Imlygic 10⁸ plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Talimogenlaherparepvek er et svekket herpes simplex type 1-virus (HSV-1) som er avledet ved funksjonell sletting av 2 gener (ICP34.5 og ICP47) og innsetting av kodingssekvens for human granulocytmakrofagkolonistimulerende faktor (GM-CSF) (se punkt 5.1).

Talimogenlaherparepvek produseres i veroceller med rekombinant DNA-teknologi.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Imlygic 10⁶ plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 1 ml administrasjonsvolum av Imlygic i en nominell konsentrasjon på 1 x 10⁶ (1 million) plakkdannende enheter (PFU)/ml.

Imlygic 10⁸ plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 1 ml administrasjonsvolum av Imlygic i en nominell konsentrasjon på 1 x 10⁸ (100 millioner) plakkdannende enheter (PFU)/ml.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver dose på 4 ml inneholder omtrent 30 mg (1,3 mmol) natrium og 80 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Imlygic 10⁶ plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Klar til halvtransparent væske etter tining fra frossen tilstand.

Væsken kan inneholde hvite, synlige, virusholdige partikler av forskjellig form.

Imlygic 10⁸ plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Halvtransparent til opak væske etter tining fra frossen tilstand.

Væsken kan inneholde hvite, synlige, virusholdige partikler av forskjellig form.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Imlygic er indisert til behandling av voksne med ikke-reservert melanom som er regionalt eller med distale metastaser (Stadium IIIB, IIIC og IVM1a) uten skjelett-, hjerne-, lungesykdom eller annen visceral sykdom (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med talimogenlaherparepvek bør igangsettes og overvåkes av en kvalifisert lege med erfaring fra behandling av kreft.

Pasienter som behandles med Imlygic må få utdelt pasientinformasjonskortet og informeres om risikoen som er forbundet med Imlygic (se også pakningsvedlegget).

Dosering

Imlygic leveres i hetteglass på 1 ml til engangsbruk i to forskjellige konsentrasjoner:

- 10^6 (1 million) PFU/ml - Bare til innledende dose.
- 10^8 (100 millioner) PFU/ml - Til alle påfølgende doser.

Det totale injeksjonsvolumet for hvert behandlingsbesøk bør være maksimalt 4 ml. Anbefalt startdose er maksimalt 4 ml Imlygic i en konsentrasjon på 10^6 (1 million) PFU/ml. Påfølgende doser bør administreres med opptil 4 ml Imlygic i en konsentrasjon på 10^8 (100 millioner) PFU/ml.

Anbefalt doseringsplan for Imlygic er angitt i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalt doseringsplan for Imlygic

Behandlings- besøk	Behandlings- intervall	Maksimalt totalt injeksjons- volum	Dosekon- sentrasjoner	Prioritering av lesjoner som skal injiseres
Første	–	Opptil 4 ml	10^6 (1 million) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none">• Injiser den/de største lesjonen(e) først.• Prioriter injeksjon av gjenværende lesjoner basert på lesjonsstørrelse til maksimalt injeksjonsvolum er nådd.
Andre	3 uker etter innledende behandling	Opptil 4 ml	10^8 (100 millioner) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none">• Injiser først eventuelle nye lesjoner (lesjoner som har utviklet seg siden innledende behandling).• Prioriter injeksjon av gjenværende lesjoner basert på lesjonsstørrelse til maksimalt injeksjonsvolum er nådd.

Behandlings- besøk	Behandlings- intervall	Maksimalt totalt injeksjons- volum	Dosekon- sentrasjoner	Prioritering av lesjoner som skal injiseres
Alle påfølgende behandlings- besøk (inkludert ny oppstart)	2 uker etter forrige behandling	Opptil 4 ml	10 ⁸ (100 millioner) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Injiser først eventuelle nye lesjoner (lesjoner som har utviklet seg siden forrige behandling). • Prioriter injeksjon av gjenværende lesjoner basert på lesjonsstørrelse til maksimalt injeksjonsvolum er nådd.

Bestemme dosevolumet av Imlygic (per lesjon)

Volumet av Imlygic som skal injiseres i hver lesjon er avhengig av lesjonens størrelse og bør bestemmes etter tabell 2. Det totale injeksjonsvolumet for hver behandling bør være maksimalt 4 ml.

Tabell 2: Valg av injeksjonsvolum for Imlygic basert på lesjonsstørrelse

Lesjonsstørrelse (største diameter)	Injeksjonsvolum for Imlygic
> 5 cm	opptil 4 ml
> 2,5 cm til 5 cm	opptil 2 ml
> 1,5 cm til 2,5 cm	opptil 1 ml
> 0,5 cm til 1,5 cm	opptil 0,5 ml
≤ 0,5 cm	opptil 1 ml

Pasientene kan oppleve økt størrelse på eksisterende lesjon(er) eller at det oppstår en ny lesjon før respons oppnås. Så lenge det fremdeles finnes en eller flere injiserbare lesjoner, bør behandlingen med Imlygic fortsette i minst 6 måneder, med mindre legen anser at pasienten ikke har fordeler av Imlygic-behandlingen, eller at annen behandling er nødvendig.

Imlygic-behandlingen kan igangsettes igjen hvis det oppstår nye lesjoner etter en komplett respons og hvis legen mener at pasienten vil ha fordel av behandlingen.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Imlygic hos pediatriske pasienter har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.1).

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Det er ikke utført kliniske studier som evaluerer effekten av nedsatt lever- eller nyrefunksjon på farmakokinetikken til talimogenlaherparepvek. Ingen justering av dosen er imidlertid nødvendig for pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Imlygic administreres ved intralesjonal injeksjon i kutane, subkutane og/eller nodale lesjoner som er synlige, palperbare eller påviselige ved ultralydveiledning.

Hvis helsepersonell utilsiktet eksponeres for Imlygic, se pkt. 4.4 og 6.6.

Helsepersonell som er immunkompromitterte eller gravide, bør ikke administrere Imlygic og bør ikke komme i direkte kontakt med injeksjonsstedene for Imlygic eller kroppsvæsker fra behandlede pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Følg instruksjonene nedenfor for å klargjøre og administrere Imlygic til pasientene:

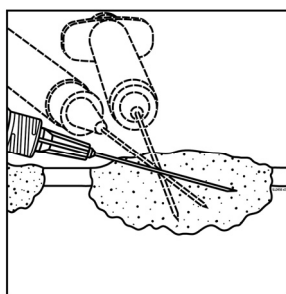
Før injeksjonen

- Tin hetteglasset/hetteglassene med Imlygic i romtemperatur. Tint Imlygic kan oppbevares før administrasjon (se pkt. 6.3).
- Trekk opp ønsket mengde Imlygic fra hetteglasset i en sprøyte ved bruk av aseptisk teknikk. En 22 til 26 G nål anbefales.
- Injeksjonsstedet kan behandles med et topisk anestetikum. Injiserbare anestetika kan injiseres i området rundt lesjonen men må ikke injiseres direkte inn i lesjonen.
- Rengjør lesjonen og omkringliggende områder med en alkoholserviett, og la tørke.

Injeksjon

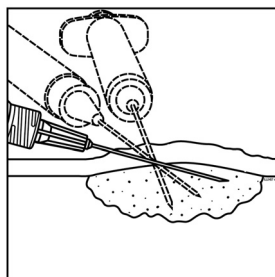
- Injiser Imlygic intralesjonalt i kutane, subkutane og/eller nodale lesjoner som er synlige, palperbare eller påviselige ved ultralydveiledning.
- Bestem injeksjonsvolumet for hver lesjon ved hjelp av tabell 2 ovenfor.
- Bruk ett enkelt innsetningspunkt og injiser Imlygic i lesjonen i flere retninger i hele nålens radiale rekkevidde for å oppnå jevn og fullstendig spredning. Flere innsetningspunkter kan brukes hvis en lesjon er større enn nålens radiale rekkevidde.

Kutane lesjoner



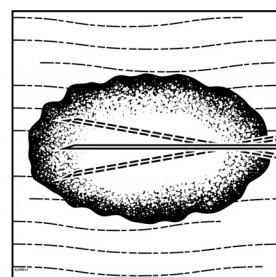
Figur 1:
Administrasjon av injeksjon for kutane lesjoner

Subkutane lesjoner



Figur 2:
Administrasjon av injeksjon for subkutane lesjoner

Nodale lesjoner



Figur 3:
Administrasjon av injeksjon for nodale lesjoner

- Spre Imlygic jevnt og fullstendig innenfor lesjonen ved å trekke nålen tilbake uten at den kommer ut av lesjonen. Omdirigere nålen så mange ganger som nødvendig mens resten av dosen av Imlygic injiseres. Fortsett til hele dosen er jevnt og fullstendig spredt.

- Trekk nålen sakte ut fra lesjonen for å unngå lekkasje eller tilbakesprut av Imlygic på innsetningsstedet.
- Gjenta disse trinnene for andre lesjoner som skal injiseres. Bruk en ny nål for hver gang nålen blir fullstendig fjernet fra en lesjon og hver gang en ny lesjon skal injiseres.

Etter injeksjonen

- Press på injeksjonsstedet med steril gas i minst 30 sekunder.
- Tørk av injeksjonsstedet og omkringliggende område med alkohol, og dekk til den injiserte lesjonen med en absorberende pute og tørr okklusjonsbandasje.

Avhending

Avhend alt materiale som har kommet i kontakt med Imlygic (f.eks. hetteglass, sprøyte, nål, bomull eller gas) i samsvar med institusjonens lokale retningslinjer (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Pasienter med kjent overfølsomhet overfor talimogenlaherparepvek eller overfor noen av hjelpestoffene.
- Pasienter som er alvorlig immunkompromittert (f.eks. pasienter med alvorlig medfødt eller akkvirert cellulær og/eller humoral immunmangel) (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tidligere behandlede pasienter

Effektdataene for Imlygic i eksisterende andrelinje- eller senere omstendigheter er begrensede.

Immunkompromitterte pasienter

Bruk av Imlygic er ikke studert hos immunkompromitterte pasienter. Basert på data fra dyrestudier kan pasienter som er alvorlig immunkompromitterte, ha økt risiko for spredt herpesinfeksjon og bør ikke behandles med Imlygic (se pkt. 4.3 og 5.3). Disseminert herpesinfeksjon kan også oppstå hos immunkompromitterte pasienter (som pasienter med HIV/AIDS, leukemi, lymfom, alminnelig varierende immundefekt, eller pasienter som trenger kronisk behandling med høydosesteroider eller andre immunsuppressiva). Risiko og fordeler ved behandling må vurderes før Imlygic administreres til slike pasienter.

Utilsiktet eksponering for Imlygic

Utilsiktet eksponering kan føre til overføring av Imlygic og herpesinfeksjon. Helsepersonell og personer som kommer i nær kontakt med pasienten (f.eks. andre i husholdningen, pleiepersonell, seksualpartnere eller personer som deler samme seng), bør unngå direkte kontakt med de injiserte lesjonene eller kroppsvæsker fra behandlede pasienter gjennom hele behandlingsperioden og i opptil 30 dager etter siste administrasjon (se pkt. 6.6). Helsepersonell har rapportert om utilsiktede nålestikk og tilbakesprut under klargjøring og administrasjon av Imlygic.

Personer nær pasienten som er gravide eller immunkompromitterte, bør ikke bytte bandasje på pasienten eller rengjøre injeksjonsstedet. Gravide, nyfødte og immunkompromitterte personer bør ikke eksponeres for potensielt kontaminert materiale.

Helsepersonell må passe på at pasientene kan overholde kravet om å tildekke injeksjonsstedet med okklusjonsbandasje (se pkt. 6.6). Pasientene må også informeres om å unngå å berøre eller klø på injeksjonsstedet, da det kan føre til utilsiktet overføring av Imlygic til andre områder av kroppen eller til personer i nærheten.

Selv om det ikke er kjent om Imlygic kan overføres gjennom seksuell kontakt, er det kjent at HSV-1 av villtype kan overføres gjennom seksuell kontakt. Pasientene må informeres om at de må bruke

latekskondom ved seksuell kontakt for å forhindre mulig overføring av Imlygic. Fertile kvinner må informeres om at de må bruke en effektiv prevensjonsmetode for å forhindre svangerskap under behandling med Imlygic (se pkt. 4.6).

Omsorgspersoner må informeres om at de må bruke vernehansker mens de hjelper pasienten å sette på eller bytte okklusjonsbandasje og at de må følge forholdsreglene for sikker avhending av brukte bandasjer og rensesmateriell (se pkt. 4.2 og 6.6).

Ved utilsiktet eksponering for Imlygic må eksponerte personer informeres om å rengjøre det påvirkede området grundig med såpe og vann og/eller et desinfeksjonsmiddel. Hvis tegn eller symptomer på herpesinfeksjon utvikler seg, må man ta kontakt med helsepersonell. Talimogenlaherparepvek er sensitivt for aciklovir. Dersom det oppstår mistanke om herpeslesjoner, har pasienten, nære kontakter eller helsepersonell mulighet til oppfølgingstesting fra innehaveren av markedsføringstillatelsen, for videre karakterisering av infeksjonen.

Herpesinfeksjon hos Imlygic -behandlede pasienter

I kliniske studier er det rapportert om herpesinfeksjoner (inkludert forkjølelsessår og herpeskeratitt) hos pasienter som er behandlet med Imlygic. Symptomer på lokal eller systemisk infeksjon som muligens er relatert til Imlygic, forventes å tilsvare symptomer forårsaket av infeksjoner med HSV-1 av villtype.

Personer med HSV-1-infeksjon av villtype har livslang risiko for symptomatisk herpesinfeksjon på grunn av reaktivering av latent HSV-1 av villtype. Symptomatisk herpesinfeksjon på grunn av mulig reaktivering av Imlygic bør vurderes.

Pasienter som utvikler herpesinfeksjon, skal informeres om å følge standard hygieneprosedyrer for å forhindre overføring av virus.

Talimogenlaherparepvek er sensitivt for aciklovir. Risiko og fordeler ved Imlygic-behandlingen må vurderes før administrering av aciklovir eller andre antivirale legemidler beregnet på behandling av herpesinfeksjon. Disse stoffene kan påvirke effektiviteten til Imlygic hvis de administreres systemisk eller topisk direkte på injeksjonsstedet.

Cellulitt på injeksjonsstedet

Nekrose eller sår i tumorvev kan oppstå etter Imlygic-behandling. Det er rapportert om cellulitt og systemisk bakterieinfeksjon. Grundig sårbehandling og forholdsregler mot infeksjon anbefales, særlig hvis vevsnekrose oppstår i åpne sår.

Forsinket tilheling på injeksjonsstedet

Det er rapportert om forsinket tilheling på injeksjonsstedet i kliniske studier. Imlygic kan øke risikoen for forsinket tilheling hos pasienter med underliggende risikofaktorer (f.eks. tidligere stråling på injeksjonsstedet eller lesjoner i dårlig vaskulariserte områder).

Risiko og fordeler ved Imlygic må vurderes før behandlingen fortsettes hvis det utvikler seg vedvarende infeksjon eller forsinket tilheling.

Immunmedierte hendelser

I kliniske studier ble det rapportert om immunmedierte hendelser, inkludert glomerulusnefritt, vaskulitt, pneumonitt, forverret psoriasis og vitiligo hos pasienter som ble behandlet med Imlygic.

Risiko og fordeler ved Imlygic må vurderes før behandling igangsettes hos pasienter som har underliggende autoimmun sykdom eller før fortsatt behandling hos pasienter som utvikler immunmedierte hendelser.

Plasmacytom på injeksjonsstedet

Det er rapportert om plasmacytom i nærheten av injeksjonsstedet etter administrasjon av Imlygic. Risiko og fordeler ved Imlygic må vurderes hos pasienter med myelomatose eller der det utvikler seg plasmacytom under behandlingen.

Obstruktiv luftveissykdom

Det er rapportert om obstruktiv luftveissykdom etter behandling med Imlygic. Forsiktighet må utvises ved injeksjon i lesjoner i nærheten av sentrale luftveier.

HSV-1 seronegative pasienter

Pasienter som var HSV-1-seronegative ved baseline ble rapportert å ha høyere forekomst av pyreksi, frysetokter og influensalignende sykdom enn de som var HSV-1-seropositive ved baseline, særlig innenfor de 6 første behandlingene (se pkt. 4.8).

Alle pasienter

Dette legemidlet inneholder 80 mg sorbitol (E420) i hver dose på 4 ml. Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Dette legemidlet inneholder omtrent 30 mg natrium per dose på 4 ml. Dette tilsvarer 1,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen person.

Imlygics sporbarhet

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler må handelsnavnet og batchnummeret til det administrerte produktet registreres (eller oppgis) tydelig i pasientjournalen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Imlygic. Aciclovir og andre antivirale legemidler kan påvirke effektiviteten til Imlygic hvis de administreres systemisk eller topisk direkte på injeksjonsstedet. Risikoene og fordelene ved Imlygic-behandlingen skal vurderes før administrering av aciklovir eller andre antivirale legemidler beregnet på behandling av herpesinfeksjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Fertile kvinner må informeres om at de må bruke en effektiv prevensjonsmetode for å forhindre svangerskap under behandling med Imlygic.

Alle pasienter skal rådes til å bruke latekskondom ved seksuell kontakt for å hindre mulig overføring av Imlygic (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det er ikke utført tilstrekkelige og godt kontrollerte studier med talimogenlaherparepvek hos gravide.

Hvis en gravid kvinne er infisert med HSV-1 av villtype (primær eller reaktivering), er det mulig at viruset kan krysse placentabarrieren. Det er også risiko for overføring under fødsel på grunn av virusutskilling. Infeksjoner med HSV-1 av villtype er forbundet med alvorlige bivirkninger, inkludert multi-organsvikt og dødsfall, hvis et foster eller en nyfødt smittes med herpes av villtype. Det foreligger ingen kliniske data om infeksjoner i forbindelse med talimogenlaherparepvek hos gravide, men det kan foreligge risiko for fosteret eller den nyfødte hvis talimogenlaherparepvek skulle virke på samme måte. Dyrestudier viste ingen effekter på embryo-/fosterutvikling (se pkt. 5.3). Som forholdsregel bør bruk av talimogenlaherparepvek unngås under svangerskap.

Transplacentale metastaser av malignt melanom kan oppstå. Fordi talimogenlaherparepvek er utformet for å gå inn i og replikeres i tumorvev, kan det foreligge risiko for fostereksposering for talimogenlaherparepvek fra tumorvev som har krysset placenta.

Hvis Imlygic benyttes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid mens hun tar Imlygic, skal pasienten informeres om den potensielle faren for fosteret og/eller den nyfødte.

Amming

Det er ikke kjent om talimogenlaherparepvek utskilles i morsmelk. Det må tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Imlygic skal avsluttes/avstås fra etter en vurdering av fordelene ved amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Det er ikke utført kliniske studier for å vurdere effektene av talimogenlaherparepvek på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Talimogenlaherparepvek kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av potensielle bivirkninger, som svimmelhet og forvirring (se pkt. 4.8), bør pasientene informeres om å være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner til de er sikre på at talimogenlaherparepvek ikke påvirker dem negativt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til Imlygic ble evaluert i en pivotal studie, der 292 pasienter fikk minst 1 dose Imlygic (se pkt. 5.1). Median eksponeringsvarighet for Imlygic var 23 uker (5,3 måned). Tjueseks (26) pasienter ble eksponert for Imlygic i minst ett år.

De hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 25\%$) hos Imlygic-behandlede pasienter var utmattelse (50,3 %), frysetokter (48,6 %), pyreksi (42,8 %), kvalme (35,6 %), influensalignende sykdom (30,5 %) og smerter på injeksjonsstedet (27,7 %). Til sammen nittiåtte prosent (98 %) av disse rapporterte bivirkningene var milde eller moderate. Den vanligste bivirkningen av grad 3 eller høyere, var cellulitt (2,1 %) (se pkt. 4.4).

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger ble fastslått basert på kliniske studier med pasienter med melanom som ble behandlet med Imlygic, sammenlignet med GM-CSF, og erfaring etter markedsføring. Forekomst av bivirkninger er oppført etter organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger fra kliniske studier med pasienter med melanom og erfaring etter markedsføring

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	Cellulitt*, oral herpes
Mindre vanlige	Infeksjon på innstikkstedet
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Vanlige	Tumorsmerter, infiserte neoplasmer
Mindre vanlige	Plasmacytom på injeksjonsstedet*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Perifert ødem
Vanlige	Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	Immunmedierte hendelser†*
Mindre vanlige	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Dehydrering
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine
Vanlige	Forvirring, angst, depresjon, svimmelhet, søvnløshet
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Herpetisk keratitt
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige	Smerter i øret
Hjertesykdommer	
Vanlige	Takykardi
Karsykdommer	
Vanlige	Dyp venetrombose, hypertensjon, rødme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Hoste
Vanlige	Dyspné, orofaryngeal smerte, infeksjon i øvre luftveier
Mindre vanlige	Obstruktiv luftveissykdom
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Oppkast, diaré, forstoppelse, kvalme
Vanlige	Magesmerter, mageubehag
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Vitiligo, utslett, dermatitt
Mindre vanlige	Granulomatøs dermatitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Myalgi, artralgi, smerter i ekstremitetene
Vanlige	Ryggsmerter, smerter i skrittet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Influenzalignende sykdom*, pyreksi, frysetokter, utmattelse, smerter, reaksjoner på injeksjonsstedet§
Vanlige	Uvelhet, aksillær smerte
Undersøkelser	
Vanlige	Vektreduksjon
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Vanlige	Sårkomplikasjoner, sårsekresjon, kontusjon, smerter forbundet med prosedyren

§ Reaksjoner på injeksjonsstedet omfatter: hyppighet svært vanlige: smerter på injeksjonsstedet, vanlige: erytem på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet, hovenhet på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, inflammasjon på injeksjonsstedet, sekresjon eller utflod på injeksjonsstedet, mindre vanlige: varmeutvikling på injeksjonsstedet.

† Immunmedierte hendelser omfatter: hyppighet mindre vanlige: vaskulitt, pneumonitt, forverret psoriasis og glomerulonefritt.

* Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunmedierte hendelser

Immunmedierte hendelser som ble rapportert i den pivotale kliniske studien omfattet et tilfelle av forverret psoriasis hos en pasient med tidligere psoriasis, ett tilfelle av pneumonitt hos en pasient med tidligere autoimmun sykdom, ett tilfelle av vaskulitt og to tilfeller av glomerulusnefritt, i det ene tilfellet oppsto akutt nyresvikt.

Plasmacytom

I kliniske studier ble det observert ett tilfelle av plasmacytom på injeksjonsstedet hos en pasient som ble påvist å ha myelomatose.

Cellulitt

I den pivotale kliniske studien (studie 005/05) ble forekomst av cellulitt registrert, og noen av tilfellene ble vurdert som alvorlige bivirkninger. Ingen av dem førte imidlertid til permanent seponering av Imlygic-behandlingen. Grundig sårbehandling og forholdsregler mot infeksjon anbefales, særlig hvis vevsnekrose oppstår i åpne sår.

Influensalignende symptomer

90 % av pasientene som ble behandlet med Imlygic, opplevde influensalignende symptomer. Pyreksi, frysetokter og influensalignende sykdom, som kan oppstå når som helst under Imlygic-behandlingen, gikk vanligvis over i løpet av 72 timer. Disse hendelsene ble rapportert oftere i løpet av perioden for de første 6 behandlingene, særlig hos pasienter som var HSV-1-negative ved baseline.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen kliniske erfaringer fra overdose med Imlygic. Doser på opptil 4 ml i en konsentrasjon på 10^8 PFU/ml annenhver uke er administrert i kliniske studier uten evidens for dosebegrensende toksisitet. Maksimal dose av Imlygic som kan administreres trygt, er ikke bestemt. Ved en mistenkt overdose eller utilsiktet intravenøs administrasjon bør pasienten behandles symptomatisk, f.eks. med aciklovir eller andre antivirale legemidler (se pkt. 4.4) og støttetiltak igangsettes som nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, ATC kode: L01X X51

Virkningsmekanisme

Talimogenlaherparepvek er en onkolytisk immunterapi som er utledet fra HSV-1.

Talimogenlaherparepvek er modifisert til å formere i tumorer og produsere det immunstimulerende proteinet human GM-CSF. Talimogenlaherparepvek dreper tumorceller og fører til frigjøring av tumoravlede antigener. Det anses at det sammen med GM-CSF vil fremme en systemisk antitumorimmunrespons og en effektor-T-cellerespons. Mus som hadde full regresjon i primære tumorer etter behandling, var resistente for påfølgende ny tumorutfordring.

Modifikasjonene av talimogenlaherparepvek fra HSV-1 omfatter sletting av ICP34.5 og ICP47. Mens antivirale immunresponser forsvare normale celler etter infeksjon med talimogenlaherparepvek, er det vist at tumorceller kan skades og drepes av HSV-1-virus med ICP34,5-mangel, inkludert talimogenlaherparepvek. Sletting av ICP47 forhindrer nedregulering av antigenpresentasjonsmolekylene og øker ekspresjonen av HSV US11-genet. Dermed forsterkes virusformeringen i tumorceller.

Klinisk effekt og sikkerhet

Studie 005/05

Sikkerheten og effekten av monoterapi med Imlygic sammenlignet med subkutant administrert GM-CSF ble evaluert i en åpen multinasjonal, randomisert klinisk fase 3-studie av pasienter med melanom på stadium IIIB, IIIC og IV som ikke ble ansett å være kirurgisk resesterbare. Tidligere systemisk behandling for melanom var tillatt, men ikke påkrevet. Pasienter med aktive hjernemetastaser, skjelettmetastaser, omfattende visceral sykdom, primært okulært eller mukosalt melanom, evidens for immunsuppresjon eller pasienter som hadde fått behandling med et systemisk middel mot herpes, ble utelukket fra studien.

Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 til å få enten Imlygic eller GM-CSF (N = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic ble administrert ved intralesjonale injeksjoner i en innledende konsentrasjon på 10^6 (1 million) PFU/ml på dag 1 fulgt av en konsentrasjon av 10^8 (100 millioner) PFU/ml på dag 21 og deretter hver andre uke med en dose opptil 4 ml. GM-CSF ble administrert subkutant med 125 mikrog/m^2 tilført daglig i 14 dager etterfulgt av en hvileperiode på 14 dager ved gjentatte intervaller.

For at forsinkede immunmedierte antitumoreffekter skulle oppstå ble pasientene behandlet i minst 6 måneder eller til det ikke lenger fantes injiserbare lesjoner. I løpet av denne perioden skulle behandlingen fortsette på tross av økt størrelse på eksisterende lesjon(er) og/eller utvikling av ny(e) lesjon(er), med mindre pasienten utviklet utolerbar toksisitet eller studielegen mente at det var i pasientens beste interesse å avslutte behandlingen eller få annen behandling for melanom. Etter 6 måneders behandling skulle pasientene fortsette behandlingen inntil klinisk relevant sykdomsprogresjon (dvs. sykdomsprogresjon forbundet med synkende prestasjonsstatus, og/eller at studielegen mente at alternativ behandling var nødvendig). Pasientene som opplevde en respons ved 12 måneders behandling, kunne fortsette behandlingen i opptil ytterligere 6 måneder. Gjennomsnittlig (SD) behandlingsvarighet for intent-to-treat-populasjonen (ITT) var 15,76 uker (15,79) i GM-CSF-armen og 26,83 uker (18,39) i Imlygic-armen. Primært endepunkt var varig responsfrekvens (DRR) [definert som prosentandel av pasientene med komplett respons (CR) eller delvis respons (PR) som ble opprettholdt kontinuerlig i minst 6 måneder] per blindede sentrale vurdering. De sekundære endepunktene omfattet total overlevelse (OS), generell responsfrekvens (ORR) [PR+CR], tid til respons, responsvarighet og tid til behandlingssvikt (tid fra randomisering til første episode av klinisk

relevant sykdomsprogresjon der ingen respons oppnås etter progresjonshendelsen eller frem til dødsfall).

Gjennomsnittsalderen var 63 (område: 22 til 94) år. 26,5 % var over 65 år og 23,3 % var over 74 år. Hoveddelen av pasientene, 98 %, var kaukasiere. Mannlige pasienter utgjorde 57 % av studiepopulasjonen, og 70 % av pasientene hadde prestasjonsstatus ECOG 0 ved baseline. Av de registrerte pasientene hadde 22 % sykdom på stadium IV M1c, og 53 % av pasientene hadde tidligere fått behandling for melanom, som kjemoterapi og cytokinbasert immunterapi i tillegg til kirurgi, adjuvant terapi eller strålebehandling. Til sammen 58 % av alle pasienter som deltok i studien var seropositive for HSV-1 av villtype ved baseline og 32,6 % var seronegative. HSV-1-serostatus for de gjenværende 9,4 % var ukjent.

Forskjellen i DRR mellom Imlygic og GM-CSF hos ITT-populasjonen var statistisk signifikant (se tabell 4) i favør av Imlygic.

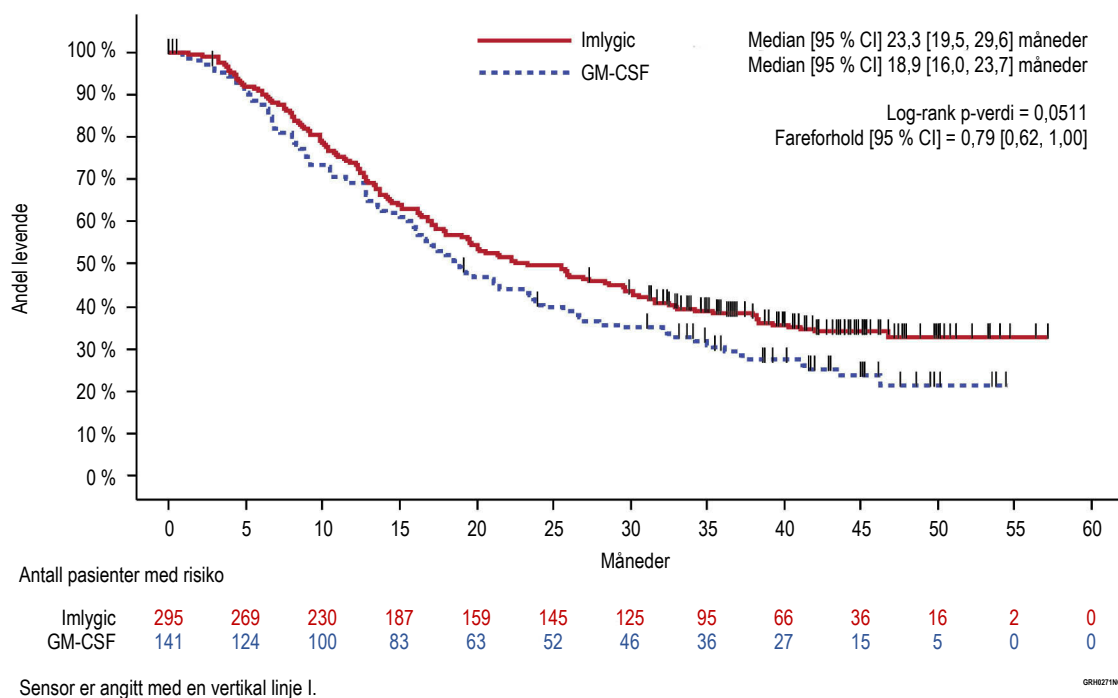
Tabell 4: Sammendrag av resultatene for ITT-populasjonen fra Imlygic-studie 005/05

	Studiens endepunkt	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Varig responsfrekvens	Primær	16,3 % (n = 48) (95 % KI: 12,1, 20,5)	2,1 % (n = 3) (95 % KI: 0,0, 4,5)
		Risikoforhold 8,9; (95 % KI: 2,7, 29,2) P < 0,0001	
Generell responsfrekvens (% CR, % PR)	Sekundær	26,4 % (n = 78) (95 % KI: 21,4 %, 31,5 %) (10,8 % CR, 15,6 % PR)	5,7 % (n = 8) (95 % KI: 1,9 %, 9,5 %) (0,7 % CR, 5 % PR)
Total overlevelse	Sekundær	Median 23,3 (95 % KI: 19,5, 29,6) måneder	Median 18,9 (95 % KI: 16,0, 23,7) måneder
		HR: 0,79 (95 % KI: 0,62, 1,00) p=0,051	
Responsvarighet (pågående respons ved siste tumorevaluering)	Sekundær	Ikke nådd (Område: > 0,0 til > 16,8 måneder)	Median 2,8 måneder (Område: > 1,2 til > 14,9 måneder)
		HR: 0,46 (95 % KI: 0,35, 0,60)	
Tid før respons (median)	Sekundær	4,1 måneder	3,7 måneder
Tid før behandlingssvikt (median)	Sekundær	8,2 måneder (95 % KI: 6,5, 9,9)	2,9 måneder (95 % KI: 2,8, 4,0)
		HR: 0,42 (95 % KI: 0,32, 0,54)	

Blant de Imlygic-behandlede responderne pågikk 56 (72 %) responser fremdeles på tidspunktet for den primære analysen. Av responderne opplevde 42 (54 %) en økning i ≥ 25 % i den generelle størrelsen på eksisterende lesjon(er) og/eller utviklet én eller flere nye lesjoner før de endelig oppnådde respons.

Ved en analyse for å evaluere systemisk Imlygic-aktivitet hadde 27 av 79 forsøkspersoner (34,2 %) ≥ 50 % generell reduksjon i ikke-viscerale lesjoner som ikke var injisert med Imlygic, og 8 av 71 pasienter (11,3 %) hadde en generell reduksjon på ≥ 50 % i viscerale lesjoner som ikke var injisert med Imlygic.

Figur 4: Kaplan-Meier-diagram – total overlevelse (ITT-populasjon)



Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt ble observert mellom eldre (≥ 65 år) og yngre voksne pasienter.

Undersøkende undergrupper

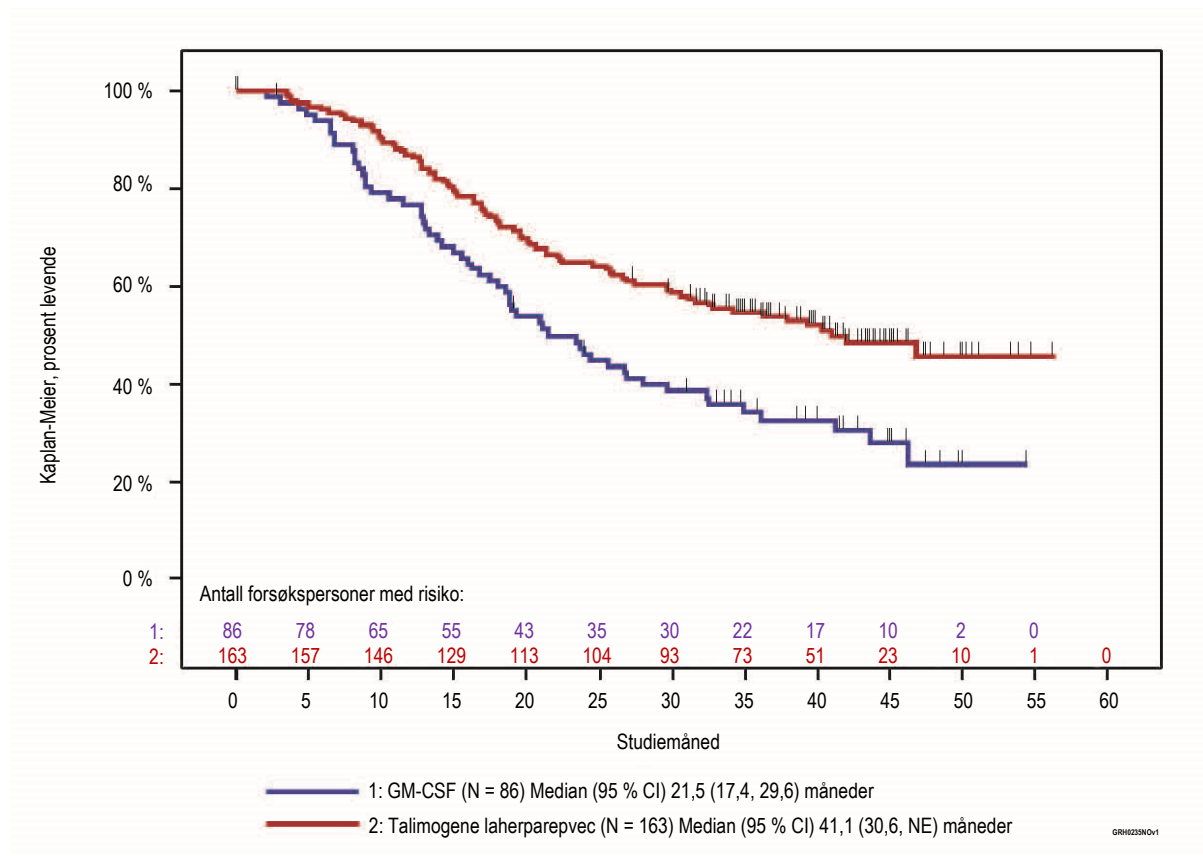
Undersøkende undergruppeanalyser for DRR og total overlevelse etter sykdomsstadium ble også utført (se figur 5 og tabell 5). Der pivotale studier ikke evaluerte effekt hos disse individuelle undergruppene, hadde pasienter uten visceral sykdom større fordeler av Imlygic-behandlingen enn de med mer fremskreden sykdom.

Tabell 5: Sammendrag av resultatene for undersøkende analyser av undergrupper fra Imlygic-studie 005/05

	DRR, (%)		ORR, (%)		OS (fareforhold)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic versus GM-CSF
Stadium [§] IIIB/IIIC/ stadium IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57 (95 % KI: 0,40, 0,80);
Stadium [§] IVM1B/ IVM1C (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07 (95 % KI: 0,75, 1,52);

[§] American Joint Committee on Cancer (AJCC) klassifikasjonssystem, 6. utgave.

Figur 5: Kaplan-Meier-overslag av total overlevelse ved randomisert behandlingsarm for sykdomsstadium IIIB/IIIC/ stadium IVM1a (undersøkende undergruppeanalyse)



Sensor er angitt med en vertikal linje |
NE = kan ikke anslås

På grunn av analysens utforskende natur og på grunnlag av eksisterende vitenskapelig belegg, er det ikke fastslått at Imlygic har noen effekt på total overlevelse.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Imlygic i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved melanom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Talimogenlaherparepvec er et genmodifisert og formeringskompetent HSV-1-virus. Farmakokinetikken og biodistribusjonen varierer derfor med stedet for den intralesjonale injeksjon, tumorselektiv formering og frigjøring fra tumorvev.

Absorpsjon

Celleopptak av talimogenlaherparepvec skjer gjennom HSV-1-reseptorer på tumorer og ikke- tumorceller etter lokal injeksjon i tumorer. Når talimogenlaherparepvec injiseres og replikeres intratumoralt, er ikke biotilgjengeligheten og den systemiske konsentrasjonen av talimogenlaherparepvec prediktivt på legemiddelaktivitet og er derfor ikke evaluert.

Metabolisme/eliminasjon

Talimogenlaherparepvec utskilles gjennom generelle vertsforsvarsmekanismer (f.eks. autofagi, adaptive immunresponser). Talimogenlaherparepvec brytes ned av typisk endogent protein og

DNA-katabolske baner. Som for andre infeksjoner med HSV-1 av villtype kan en latent ansamling av talimogenlaherpaperepvek-DNA vedvare i nevronale cellelegemer som innnerverer injeksjonsstedene. Derfor kan ikke forekomst av latent infeksjon med talimogenlaherpaperepvek utelukkes.

Biodistribusjon (i kroppen) og virusutskilling (ekskresjon/sekresjon)

Talimogenlaherpaperepvek-DNA ble kvantifisert med et svært sensitivt og spesifikt kvantitativt qPCR-assay (polymerasekjedereaksjon) som kanskje ikke korrelerer med virusinfeksjonsrisiko. Talimogenlaherpaperepvek ble også kvantifisert i utvalgte pasientprøver ved kliniske studier ved bruk av virusinfeksjonsanalyser på injeksjonsstedene og, i noen tilfeller, potensielle herpeslesjoner.

Klinisk biodistribusjon, eliminering og utskilling

Biodistribusjonen og utskillingen av intralesjonalt administrert talimogenlaherpaperepvek ble undersøkt i en klinisk studie som målte talimogenlaherpaperepvek-DNA i blod, urin, ved injeksjonssted, på utsiden av okklusjonsbandasjene, i orale slimhinner, i det anogenitale området og i mistenkte herpeslesjoner. 60 pasienter med melanom fikk intralesjonalt injeksjon av Imlygic ved samme dose og plan som i den kliniske studien 005/05 (se pkt. 5.1). Det ble tatt prøver av okklusjonsbandasjene under behandling. Det ble tatt blod- og urinprøver under behandling og i opptil 30 dager etter avsluttet behandling. Det ble tatt prøver av injeksjonsstedet, orale slimhinner og det anogenitale området under behandlingen og i opptil 60 dager etter avsluttet behandling. Det ble tatt prøver av mistenkte herpeslesjoner hver gang en pasient fikk lesjoner med mistenkt herpetisk opphav. Hvis qPCR-testing av talimogenlaherpaperepvek-DNA var positiv, ble det utført en TCID₅₀-analyse for å måle virusinfeksjon. Hos de 60 pasientene som ble behandlet, indikerer data at talimogenlaherpaperepvek-DNA var til stede på alle steder under studien (se tabell 6).

Tabell 6: Pasienter med påviselig DNA under behandling

Kroppsvæske/sted	Pasienter med påviselig DNA under behandling (n = 60)
Blod	59 (98 %)
Urin	19 (32 %)
Injeksjonssted	60 (100 %)
Utsiden av okklusjonsbandasjen	48 (80 %)
Orale slimhinner	8 (13 %)
Anogenitalt område	5 (19 %) ^a

^a I forbindelse med det anogenitale området ble 26 pasienter testet for Imlygic-DNA.

Andelen av prøver og studiedeltakere med talimogenlaherpaperepvek-DNA var høyest under syklus 2 av behandlingen i forbindelse med blod, urin, injeksjonssted og okklusjonsbandasjer; høyest i syklus 1 av behandlingen i forbindelse med orale slimhinner og høyest i syklus 1 og 2 i forbindelse med det anogenitale området. Blant pasientene med påviselig talimogenlaherpaperepvek-DNA i blod, urin, orale slimhinner og det anogenitale området ble det ikke påvist talimogenlaherpaperepvek-DNA i noen av prøvene 30 dager etter avsluttet behandling. For pasienter med påviselig DNA i injiserte lesjoner ble det ikke påvist talimogenlaherpaperepvek-DNA i noen av prøvene 60 dager etter avsluttet behandling.

Totalt 3 av 19 pasienter med lesjoner med mistenkt herpetisk opphav hadde påvist talimogenlaherpaperepvek-DNA på et hvilket som helst tidspunkt under studien. Virusaktivitet ble målt i prøver som testet positivt for talimogenlaherpaperepvek-DNA fra injeksjonsstedet, okklusjonsbandasjer, orale slimhinner, anogenitalt område og mistenkte herpeslesjoner. Det ble ikke påvist virusaktivitet i prøver av okklusjonsbandasjene, orale slimhinner, anogenitalt område og mistenkte herpeslesjoner. Smittsomt talimogenlaherpaperepvek-virus ble påvist ved injeksjonsstedet hos 7 (11 %) pasienter ved flere tidspunkter under studien. Ingen prøver testet positivt for virusinfeksjon etter syklus 2 eller etter avsluttet behandling.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Det er ikke utført farmakokinetikkstudier ved bruk av talimogenlaherparepvek i spesifikke populasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I doser opptil 4×10^8 PFU/kg eller 10^7 PFU/dose (60 ganger høyeste foreslåtte kliniske dose) ble enkeltvis eller gjentatte doser av talimogenlaherparepvek administrert ved s.c., i.v. eller intratumoral injeksjon, godt tolerert hos immunkompetente mus, rotter og hunder. Ingen nevropatologi eller negative nevrologiske effekter ble observert. Ved en *in vivo*-studie med intracerebral injeksjon var talimogenlaherparepvek 10 000 ganger mindre nevrovirulent enn doser av HSV-1 av villtype, som førte til dødsfall 50 % av tiden hos mus.

Talimogenlaherparepvek ble injisert i forskjellige xenograft-tumorer i doser opptil 2×10^8 PFU/kg (30 ganger over høyeste foreslåtte kliniske dose) hos mus med immunsvikt (nakenmus og SCID). Dødelig systemisk virusinfeksjon ble observert hos opptil 20 % av nakenmus (primær mangel på T-lymfocytffunksjon) og 100 % av SCID-mus (mangler både T- og B-lymfocytter).

På tvers av studier ble dødelig spredt virusinfeksjon observert hos 14 % av nakenmusene etter behandling med talimogenlaherparepvek i doser som er 10 til 100 ganger høyere enn dosene som oppstår ved 100 % dødelighet med HSV-1 av villtype.

Mutagenitet

Det gentoksiske potensialet til talimogenlaherparepvek er ikke evaluert ved langsiktige studier med dyr eller mennesker. Fordi HSV-1 av villtype ikke integreres i vertsgenomet er risikoen for mutagenese på innstikkstedet for talimogenlaherparepvek ubetydelig.

Karsinogenitet

Det karsinogene potensialet til talimogenlaherparepvek er ikke evaluert ved langsiktige studier med dyr eller mennesker. Tilgjengelige data for talimogenlaherparepvek og HSV-1 av villtype antyder imidlertid ingen karsinogen risiko hos mennesker.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Det var ingen effekt på reproduktivt vev hos hanner eller hunner etter behandling av voksne mus ved doser opptil 4×10^8 PFU/kg (60 ganger høyere på PFU/kg-grunnlag sammenlignet med maksimal klinisk dose). Det ble ikke observert effekter på embryo-/fosterutviklingen når talimogenlaherparepvek ble administrert under organogenese til drektige mus i doser opptil 4×10^8 (400 millioner) PFU/kg (60 ganger høyere på PFU/kg-grunnlag sammenlignet med maksimal klinisk dose). Ubetydelige mengder (< 0,001 % av blodnivåene hos mordyret) av talimogenlaherparepvek-DNA ble påvist i fosterets blod.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Natriumklorid
Myoinositol
Sorbitol (E420).
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

5 år.

Tining av hetteglass med Imlygic

- Før bruk tines frosne hetteglass med Imlygic i romtemperatur (20 °C til 25 °C) til Imlygic er flytende (omtrent 30 minutter). Virvle forsiktig. IKKE rist.
- Hetteglass må tines og oppbevares i originalesken inntil administrasjon for å beskytte mot lys.

Etter tining

- Etter tining skal Imlygic administreres hurtigst mulig.
- Optint Imlygic er stabilt når det oppbevares ved temperaturer fra 2 °C opptil 25 °C, beskyttet mot lys i det originale hetteglasset, i en sprøyte eller i det originale hetteglasset og deretter i en sprøyte. Oppbevaringstidene som er angitt i tabell 7 og tabell 8 skal ikke overskrides.
- Hvis optint Imlygic oppbevares i det originale hetteglasset og deretter i en sprøyte:
 - det samme temperaturområdet skal opprettholdes under hele oppbevaringstiden frem til administrasjon.
 - oppbevaringstid i sprøyten ved romtemperatur opptil 25 °C kan ikke overskride 2 timer for 10⁶ (1 million) PFU/ml og 4 timer for 10⁸ (100 millioner) PFU/ml (se tabell 7).
 - maksimal samlet oppbevaringstid (oppbevaringstid i hetteglasset pluss oppbevaringstid i sprøyten) må ikke overskride varigheten i tabell 8.
- Imlygic må ikke fryses på nytt etter at det er tint. Kast eventuell optint Imlygic i hetteglasset eller sprøyten som er oppbevart lenger enn de angitte oppbevaringstidene nedenfor.

Tabell 7: Maksimal oppbevaringstid for optint Imlygic i sprøyten

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

Tabell 8: Maksimal samlet oppbevaringstid (oppbevaringstid i hetteglasset pluss oppbevaringstid i sprøyten) for optint Imlygic

	10⁶ (1 million) PFU/ml	10⁸ (100 millioner) PFU/ml
2 °C til 8 °C	24 timer	1 uke (7 dager)
opptil 25 °C	12 timer	24 timer

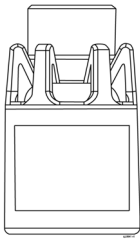
6.4 Spesielle forholdsregler for oppbevaring

Oppbevares og transporteres nedfrosset (-90 °C til -70 °C).
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Imlygic leveres som en én ml oppløsning som er fri for konserveringsmidler i et hetteglass til engangsbruk (syklisk olefinpolymerplastresin) med propp (klorbutylelastomer) og forsegling (aluminium) med flippkork (polypropylen) i to ulike utforminger:

Figur 6: Hetteglass til engangsbruk permanent festet i en plastmansjett av klar kopolyester



ELLER

Figur 7: Hetteglass til engangsbruk uten klar plastmansjett



Hetten på hetteglasset er fargekodet: 10^6 (1 million) PFU/ml er lysegrønn og 10^8 (100 million) PFU/ml er kongeblå.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Følg institusjonens retningslinjer for håndtering og administrasjon, bruk av personlig verneutstyr, utilsiktet spill og avhending av avfall.

- Bruk vernefrakk eller laboratoriefrakk, sikkerhetsbriller eller ansiktsskjerm og hansker under tilberedning eller administrasjon av Imlygic. Tildekk eventuelle eksponerte sår før administrasjon. Unngå kontakt med hud, øyne eller slimhinner.
- Etter administrasjon må man bytte hansker før man påfører okklusjonsbandasje på injiserte lesjoner. Tørk av utsiden av okklusjonsbandasjen med en alkoholserviett. Om mulig skal injeksjonsstedet hele tiden holdes tildekket med lufttett og vanntett bandasje. For å minimere risikoen for virusoverføring, bør pasientene holde injeksjonsstedet tildekket i minst 8 dager fra siste behandling, eller lengre hvis injeksjonsstedet væsker eller siver. Informer pasientene om å påføre bandasjen slik helsepersonellet har vist dem, og skifte bandasje hvis den løsner.
- Avhend alt materiale som har kommet i kontakt med Imlygic (f.eks. hetteglass, sprøyte, nål, bomull eller gas) i samsvar med institusjonens lokale retningslinjer.

Utilsiktet eksponering

- Ved utilsiktet eksponering for Imlygic på arbeidsplassen (f.eks. ved sprut i øyne eller slimhinner) under tilberedning eller administrasjonen, må en skylle med rent vann i minst 15 minutter. Ved eksponering på ødelagte hud eller ved nålestikk må det berørte området rengjøres grundig med såpe og vann og/eller desinfeksjonsmiddel.
- Behandle alt spill av Imlygic med et virusdrepende middel og absorberende materiale.
- Informer pasientene om å legge ubrukt bandasje og rengjøringsmateriell i en forseglet plastpose, da de kan være kontaminert, og å avhende posen i husholdningsavfallet.

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer. Ubrukte legemidler må avhendes i samsvar med institusjonens retningslinjer for genmodifiserte organismer eller biologisk farlig avfall, alt etter hva som er relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. desember 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av IMLYGIC i hvert medlemsland skal innehaveren av markedsføringstillatelsen være enig med vedkommende nasjonale myndighet om innholdet og formatet i opplærings- og distribusjonsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter.

Formålet med opplæringsprogrammet er å informere om viktige risikoer forbundet med IMLYGIC:

- Herpesinfeksjon som kan forekomme i hele kroppen (disseminert herpesinfeksjon) hos personer med nedsatt immunforsvar (medfødt eller ervervet cellulær og/eller humoral immunsvikt, dvs. HIV/AIDS, leukemi, lymfom, alminnelig varierende immundefekt, eller som trenger høydosesteroider eller andre immunsuppressive midler)
- Utsiktet eksponering for IMLYGIC for helsepersonell
- Spredning av IMLYGIC til nære forbindelser eller helsepersonell etter direkte kontakt med injiserte lesjoner eller kroppsvæsker
- Symptomatisk herpesinfeksjon på grunn av latens og reaktivering av IMLYGIC eller herpes (villtype HSV-1) hos pasientene
- Pasienter med svekket immunforsvar (immunkompromitterte pasienter) som blir behandlet med IMLYGIC og som lider av samtidig infeksjon
- Kombinasjon med andre behandlinger som kjemoterapi eller immunsuppressive midler
- Kvinner som er gravide eller ammer

I alle medlemsland der IMLYGIC markedsføres skal innehaveren av markedsføringstillatelsen påse at alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive, utlevere og bruke IMLYGIC har tilgang til / får utlevert følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmaterieil for leger
- Informasjonspakke til pasienter

Opplæringsmateriellet for leger skal inneholde:

- Preparatomtale
- Veiledning for helsepersonell
- Pasientkort til pasienten

- **Veiledning for helsepersonell** skal inneholde følgende nøkkelinformation:

- Informasjon om risikoen for herpesinfeksjon hos pasienter som får behandling med IMLYGIC
- Informasjon om risikoen for disseminert herpesinfeksjon hos pasienter med svekket immunforsvar som får behandling med IMLYGIC
- Anbefaling til helsepersonell når det gjelder utsiktet eksponering for IMLYGIC:
- Bruk alltid beskyttelsesfrakk/laboratoriefrakk, vernebriller og hansker ved klargjøring eller administrering av IMLYGIC
- Unngå kontakt med hud, øyne, slimhinner og direkte kontakt uten hansker med injiserte lesjoner eller kroppsvæsker fra behandlede pasienter
- Instruksjon om førstehjelp etter utsiktet eksponering
- Helsepersonell med svekket immunforsvar eller som er gravide skal ikke klargjøre og administrere IMLYGIC
- Anbefaling når det gjelder utsiktet overføring av IMLYGIC fra pasient til nære forbindelser eller helsepersonell
- Instruksjon om hva man skal gjøre etter administrering / utsiktet overføring og hvordan og hvor ofte bandasjen må skiftes og hvem som ikke skal skifte bandasjen
- Instruksjoner for å minimere risikoen for at nære forbindelser eksponeres for blod og kroppsvæsker så lenge IMLYGIC-behandlingen varer og i 30 dager etter siste administrasjon av IMLYGIC. Følgende skal unngås:
 - Samleie uten latekskondom
 - Kyss dersom en av partene har åpent munnsår

- Bruk av samme bestikk, servise og glass/kopp/flaske
 - Bruk av samme injeksjonsnål, barberblad og tannbørste
 - Korrekt avfallshåndtering og dekontaminering, i samsvar med anbefalingene for kassering av farlig biologisk avfall
 - Informasjon om bruk av IMLYGIC ved graviditet
 - Instruksjoner om hvordan man skal håndtere mulige bivirkninger, inkludert å oppgi batch-nummer ved rapportering av bivirkninger
- **Pasientkortet til pasienten** skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:
 - Advarsel til helsepersonell som behandler pasienten til enhver tid, herunder i nødssituasjoner, om at pasienten bruker IMLYGIC
 - Kontaktopplysninger til forskriveren av IMLYGIC
 - Informasjon om startdatoen for IMLYGIC-behandlingen, batch-nummer, administrasjonsdato, tilvirker og lisensholder
 - Informasjon om herpeslesjoner
 - Informasjonspakken til pasienten skal inneholde:
 - Brosjyre med pasientinformasjon
 - Veiledning for pasient/omsorgsperson og nære forbindelser
 - **Veiledningen for pasient/omsorgsperson og nære forbindelser** skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:
 - Beskrivelse av viktige risikoer forbundet med bruken av IMLYGIC
 - Instruksjon om hva man skal gjøre etter administrering og hvordan og hvor ofte bandasjen må skiftes og hvem som ikke skal skifte bandasjen
 - Informasjon om tegn og symptomer på risikoen for herpesinfeksjon
 - Informasjon om bruk av IMLYGIC ved graviditet
 - Anbefaling når det gjelder utilsiktet overføring av IMLYGIC fra pasient til nære forbindelser eller helsepersonell
 - Instruksjoner for å minimere risikoen for at nære forbindelser eksponeres for blod og kroppsvæsker så lenge IMLYGIC-behandlingen varer og i 30 dager etter siste administrasjon av IMLYGIC. Følgende skal unngås:
 - Samleie uten latekskondom
 - Kyss dersom en av partene har åpent munnsår
 - Bruk av samme bestikk, servise og glass/kopp/flaske
 - Bruk av samme injeksjonsnål, barberblad og tannbørste
 - Korrekt avfallshåndtering og dekontaminering, i samsvar med anbefalingene for kassering av farlig biologisk avfall
 - Instruksjon om hva man skal gjøre etter utilsiktet overføring.

Formålet med det kontrollerte distribusjonsprogrammet er å administrere produktets forsyningskjede for å sikre at kravene til kjølig oppbevaring blir overholdt, og å kontrollere distribusjonen av IMLYGIC til kvalifiserte senter og ut til pasientene.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal påse at hvert medlemsland der IMLYGIC markedsføres har et system for å kontrollere distribusjonen av IMLYGIC som omfatter mer enn de rutinemessige risikominimeringstiltakene. Følgende krav må være oppfylt før legemidlet utleveres:

- Helsepersonell må ha tilstrekkelig opplæring og erfaring til å minimere risikoen for de spesifiserte bivirkningene hos pasienter, helsepersonell og pasientenes nære forbindelser
- Helse- og støttepersonell må ha opplæring i sikker og korrekt oppbevaring, håndtering og administrasjon av IMLYGIC samt klinisk oppfølging av pasienter som behandles med IMLYGIC
- Formidle spesifikk sikkerhetsinformasjon til pasientene og informere pasientene om viktigheten av at de deler denne informasjonen med familie og omsorgspersoner
- Faglært helsepersonell skal registrere batch-nummeret for alle injeksjoner i pasientjournalene og på pasientens pasientkort og oppgi batch-nummeret ved rapportering av bivirkninger.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Sende inn de foreløpige resultatene av studie 20110266 (en åpen, multisenter, randomisert, fase 2-studie som vurderer effekten og sikkerheten av neoadjuvant behandling med talimogenlaherparepvek pluss kirurgi vs. kun kirurgi for resesterbart melanom fase IIIB til IVM1a)	31. desember 2019
Å fremlegge foreløpige effektresultater fra fase III-delen av studie 20110265 (en multisenterstudie som vurderer kombinasjonen av talimogenlaherparepvek og pembrolizumab)	30. juni 2019

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imlygic 10⁶ plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning
talimogen laherparepvek

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 1 ml 1 x 10⁶ (1 million) plakkdannende enheter (PFU) talimogen laherparepvek.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, myoinositol, sorbitol (E420), vann til injeksjoner.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Bruk inni skadet område.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedfrosset -90 °C til -70 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer.
Ubrukte legemidler må avhendes i samsvar med institusjonens retningslinjer for genmodifiserte organismer eller biologisk farlig avfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1064/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Imlygic 10⁶ PFU/ml, injeksjonsvæske
talimogene laherparepvec
Bruk inni skadet område

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imlygic 10⁸ plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning
talimogen laherparepvek

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 1 ml 1 x 10⁸ (100 millioner) plakkdannende enheter (PFU) talimogen laherparepvek.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, myoinositol, sorbitol (E420), vann til injeksjoner.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Bruk inni skadet område.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedfrosset -90 °C til -70 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer.
Ubrukte legemidler må avhendes i samsvar med institusjonens retningslinjer for genmodifiserte organismer eller biologisk farlig avfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1064/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Imlygic 10⁸ PFU/ml, injeksjonsvæske
talimogene laherparepvec
Bruk inni skadet område

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Imlygic 10⁶ plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Imlygic 10⁸ plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning
talimogenlaherparepvek

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.

- Det inneholder informasjon som er viktig for deg. Ta vare på dette pakningsvedlegget.
- Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier. Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Imlygic er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før og under behandlingen med Imlygic
3. Hvordan Imlygic blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Imlygic blir oppbevart
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Imlygic er og hva det brukes mot

Imlygic brukes til å behandle voksne pasienter med en type hudkreft som kalles melanom, som har spredt seg i huden eller til lymfeknutene, dersom operasjon ikke er et alternativ.

Virkestoff i Imlygic er talimogenlaherparepvek. Dette er en svekket form for herpes simplex-virus type 1 (HSV-1), som ofte kalles for forkjølelsessårvirus. Imlygic er utviklet fra HSV-1 ved å endre viruset, slik at det vokser mer effektivt i kreftceller enn i normale celler. Det fører til at kreftceller infisert med HSV-1 blir ødelagt. Imlygic virker også ved å hjelpe immunsystemet til å gjenkjenne og ødelegge kreftceller i hele kroppen din.

2. Hva du må vite før og under behandlingen med Imlygic

Du må ikke få Imlygic:

- dersom du er allergisk overfor talimogenlaherparepvek eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom legen din har fortalt deg at du har kraftig svekket immunsystem.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får Imlygic.

Pasienter med svekket immunsystem

Livstruende herpesinfeksjon kan oppstå hos pasienter med svekket immunsystem. Informer legen din dersom du har eller har hatt svekket immunsystem, hvis du har HIV/AIDS, blodkreft eller

benmargskreft eller dersom du bruker steroider eller andre legemidler som undertrykker immunsystemet.

Utilsiktet spredning av Imlygic til deg selv og andre

Imlygic kan spres til andre deler av kroppen eller til andre mennesker gjennom direkte kontakt med dine kroppsvæsker eller injeksjonssteder.

Du bør gjøre følgende for å unngå spredning av Imlygic til andre områder av kroppen eller til personer du kommer i nær kontakt med (dette omfatter medlemmer av din husholdning, omsorgspersoner seksualpartnere eller noen du deler seng med):

- Unngå direkte kontakt mellom injeksjonsstedet eller kroppsvæsker (f.eks. blod og urin) og personer du kommer i nær kontakt med (bruk f.eks. latekskondomer under seksuell aktivitet, unngå å kysse hvis noen av dere har et aktivt munnsår) mens du behandles med Imlygic og i opptil 30 dager etter siste dose.
- Unngå å berøre eller klø på injeksjonsstedene.
- Hold injeksjonsstedene tildekket med lufttett og vanntett bandasje til enhver tid. Påfør bandasjen slik lege eller sykepleier har fortalt deg. Hvis bandasjen løsner eller faller av, må du bytte den ut med en ren bandasje umiddelbart.
- Legg alle brukte bandasjer og rengjøringsmateriell i en forseglet plastpose og kast dem i husholdningsavfallet.

Informere dine nærmeste om å:

- unngå direkte kontakt med dine kroppsvæsker eller injeksjonssteder.
- bruke hansker mens de bytter bandasje på deg.

Hvis dine nærmeste ved et uhell eksponeres for Imlygic, skal de rengjøre det aktuelle området på kroppen med såpe og vann og/eller et desinfeksjonsmiddel. Hvis de utvikler tegn eller symptomer på herpesinfeksjon, bør du be dem kontakte lege. Dersom du og/eller dine nærmeste mistenker at du/dere har en herpesinfeksjon (blemmer eller sår), sørger innehaveren av markedsføringstillatelsen for at du/dere har mulighet til å få gjort en oppfølgingstest for å avgjøre hva slags infeksjon det kan være. Snakk med legen om dette.

Nære personer som er gravide eller har svekket immunsystem samt nyfødte

Pass på at dine nærmeste som er gravide eller har svekket immunsystem ikke berører injeksjonsstedene, brukte bandasjer og rengjøringsmateriell. Oppbevar ikke brukte bandasjer og rengjøringsmateriell i nærheten av nyfødte.

Herpesinfeksjon

Forkjølelsessår eller en mer alvorlig herpesinfeksjon kan oppstå under eller etter behandling med Imlygic. Tegn og symptomer relatert til behandling med Imlygic kan være de samme som for herpesinfeksjoner og omfatte smerter, svie eller prikking i blemmer rundt munnen eller kjønnsorganene eller på fingre eller ører, øyesmerter, lysfølsomhet, utflod fra øyne eller uklart syn, svekkelse i armer eller ben, ekstrem tretthet (søvnighet) og mental forvirring. Hvis du har slike symptomer, må du følge standard hygieneprosedyrer for å forhindre virusoverføring til andre. Dersom du og/eller dine nærmeste mistenker at du/dere har en herpesinfeksjon (blemmer eller sår), sørger innehaveren av markedsføringstillatelsen for at du/dere har mulighet til å få gjort en oppfølgingstest for å avgjøre hva slags infeksjon det kan være. Snakk med legen om dette.

Infeksjon og forsinket tilheling på injeksjonsstedet for Imlygic

Imlygic kan forårsake infeksjon på injeksjonsstedet. Tegn og symptomer på infeksjon omfatter smerter, rødhet, varme, hovenhet, væsking eller sår (åpne sår), feber og frysetokter. Det kan ta lenger tid en vanlig før injeksjonsstedet tilheles. Du må informere lege hvis du legger merke til noen av disse symptomene.

Autoimmune reaksjoner

Imlygic kan forårsake autoimmune reaksjoner (en overreaksjon i kroppens immunsystem). Noen pasienter som har brukt Imlygic, har utviklet betennelse i nyrene (glomerulonefritt), innsnevring eller blokkering av blodkar (vaskulitt), hovenhet i lungene (pneumonitt), forverret flassing i huden (psoriasis) og områder av hud uten farge (vitiligo). Informer legen din dersom du tidligere har hatt en autoimmun sykdom.

Plasmacytom

Imlygic kan forårsake at kreftbærende hvite blodceller samler seg ved eller nær injeksjonsstedet (plasmacytom). Informer legen din dersom du tidligere har hatt blodkreft, inkludert myelomatose.

Pustebesvær

Hvis du har tumor i halsen, kan legen advare deg om at du kan oppleve kompresjon av luftveiene under behandling med Imlygic.

Pasienter uten tidligere herpesinfeksjon

Hvis du aldri tidligere har hatt herpesinfeksjon, er det mer sannsynlig at du vil få feber, frysetokter og influensalignende sykdom i løpet av perioden for de første 6 behandlingene med Imlygic.

Barn og ungdom

Imlygic anbefales ikke til barn og ungdom, siden effektene av Imlygic ikke er kjent hos personer under 18 år.

Andre legemidler og Imlygic

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, for eksempel aciklovir, som brukes til å behandle eller forebygge herpesinfeksjon. Aciklovir og andre antivirale legemidler kan redusere effekten av Imlygic.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du:

- tror at du kan være gravid
- eller planlegger å bli gravid.

Helsepersonellet vil avgjøre om Imlygic passer for deg.

Dersom du er gravid eller ammer, rådfør deg med lege eller sykepleier før du får dette legemidlet. Imlygic kan skade ditt ufødte barn.

Fruktbare kvinner bør bruke effektiv prevensjon for å unngå graviditet under behandling med Imlygic. Rådfør deg med lege om egnede prevensjonsmetoder.

Det er ikke kjent om Imlygic overføres til morsmelk. Det er viktig at du informerer legen din hvis du ammer eller planlegger å gjøre det. Legen kan hjelpe deg å beslutte om du bør slutte å amme eller

slutte å ta Imlygic ved å ta hensyn til fordelene ved amming for barnet og fordelene ved å bruke Imlygic for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Når du behandles med Imlygic, kan du oppleve symptomer som svimmelhet eller forvirring. Det kan svekke evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Vær forsiktig når du kjører eller bruker maskiner til du er sikker på at Imlygic ikke påvirker deg negativt.

Imlygic inneholder natrium og sorbitol

Dette legemidlet inneholder omtrent 30 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dose på 4 ml. Dette tilsvarer 1,5 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 80 mg sorbitol i hver dose på 4 ml.

3. Hvordan Imlygic blir gitt

Imlygic gis ved helsesenter/sykehus under overvåking av helsepersonell. Anbefalt startdose er opptil 4 ml Imlygic i en konsentrasjon på 10^6 (1 million) PFU/ml. Påfølgende doser vil være opptil 4 ml Imlygic i en konsentrasjon på 10^8 (100 millioner) PFU/ml.

Legen injiserer Imlygic direkte i svulsten(e) din(e) med en sprøyte og kanyle. En ny injeksjon kan gis 3 uker etter den første. Etterpå får du injeksjoner annenhver uke så lenge du har svulsten(e).

Legen din avgjør hvilke(n) svulst(er) det skal injiseres i. Det er ikke nødvendigvis alle. Eksisterende svulster kan øke i størrelse og nye svulster kan oppstå mens du behandles med Imlygic.

Du kan forvente at behandlingen med Imlygic vil fortsette i minst 6 måneder eller mer.

Dersom du går glipp av en dose Imlygic

Det er viktig at du møter til alle avtaler for å få Imlygic. Dersom du går glipp av en avtale, må du ta kontakt med helsepersonellet for å planlegge din neste dose.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det er ofte rapportert om infeksjoner forårsaket av bakterier (cellulitt) på injeksjonsstedet hos pasienter som får Imlygic. Slike infeksjoner kan forebygges ved å holde sårene rene og bandasjert.

De svært vanlige bivirkningene influensalignende sykdom, feber og frysetokter er rapportert hos pasienter som behandles med Imlygic. Symptomene forsvinner vanligvis i løpet av de første 72 timene etter behandlingen.

Det er rapportert om følgende bivirkninger hos pasienter som får Imlygic:

Svært vanlige (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer):

- Opphovning av vev (perifert ødem)
- Hodepine
- Hoste
- Oppkast, diaré, forstoppelse, kvalme
- Muskelsmerter (myalgi), smerter/hovne ledd (artralg), smerter i lemmene

- Influensalignende sykdom, feber (pyreksi), frysetokter, utmattelse, smerter
- Smerter, rødhet, blødning, hovenhet, inflammasjon (betennelse), sekresjon, utflod og varmfølelse på injeksjonsstedet

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

- Infeksjon forårsaket av bakterier (cellulitt), forkjølelsessår (oral herpes)
- Tumorsmerter, infisert tumor
- Lavt antall røde blodceller (anemi)
- Bivirkninger relatert til immunsystemet, som innsnevring eller blokkering av blodkar (vaskulitt), lungebetennelse (pneumonitt), forverret avflassing av huden (forverret psoriasis) og nyrebetennelse (glomerulonefritt)
- Dehydrering (uttørring)
- Forvirring, angst, depresjon, svimmelhet, søvnproblemer (insomni)
- Smerter i ører, hals, mage, skrittet, ryggen og under armene
- Raskere puls ved hvile (takykardi)
- Blodpropp i en dyp vene (dyp venetrombose), høyt blodtrykk (hypertensjon), rødhet i ansiktet (rødme)
- Kortpustethet (dyspné), infeksjon i øvre luftveier
- Mageubehag
- Hudområder uten farge (vitiligo), utslett, betent hud (dermatitt)
- Generell uvelhet
- Vekttap
- Sårkomplikasjoner, sekresjon, bloduttredelser (kontusjon), smerter etter behandling

Mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer):

- Infeksjon på innstikkstedet
- Kreftbærende hvite blodceller samler seg ved eller nær injeksjonsstedet (plasmacytom)
- Øyeinfeksjon forårsaket av herpes (herpetisk keratitt)
- Innsnevrede luftveier (obstruktiv luftveislidelse)
- Allergisk reaksjon (overfølsomhet)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Imlygic blir oppbevart

Imlygic blir oppbevart av helsepersonellet ved ditt helsesenter/sykehus.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares og transporteres nedfrosset ved -90 °C til -70 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Imlygic

- Virkestoff er talimogenlaherparepvek.
Hvert hetteglass inneholder 1 ekstraherbar ml oppløsning med en nominell konsentrasjon på 1×10^6 (1 million) plakkdannende enheter (PFU)/ml eller 1×10^8 (100 millioner) PFU/ml.
- Andre innholdsstoffer er dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, myoinositol, sorbitol (E420), vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2).

Hvordan Imlygic ser ut og innholdet i pakningen

Imlygic er en klar til halvtransparent (10^6 PFU/ml) eller halvtransparent til opak (10^8 PFU/ml) væske. Det leveres som 1 ml oppløsning, som er fri for konserveringsmidler, i et hetteglass til engangsbruk (syklisk olefinpolymerplastresin) med propp (klorbutylelastomer) og forsegling (aluminium) med flippkork (polypropylen).

Hetten på hetteglasset er fargekodet: 10^6 PFU/ml er lysegrønn og 10^8 PFU/ml er kongeblå.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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.
Tlf.: +36 1 35 44 700

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tlf.: +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

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.
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.
Tlf.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:Tining av hetteglass med Imlygic

- Før bruk tines frosne hetteglass med Imlygic i romtemperatur (20 °C til 25 °C) til Imlygic er flytende (omtrent 30 minutter). Virvle forsiktig. IKKE rist.
- Hetteglass må tines og oppbevares i originallesken inntil administrasjon for å beskytte mot lys.

Etter tining

- Etter tining skal Imlygic administreres hurtigst mulig.
- Opptint Imlygic er stabilt når det oppbevares ved temperaturer fra 2 °C opptil 25 °C, beskyttet mot lys i det originale hetteglasset, i en sprøyte eller i det originale hetteglasset og deretter i en sprøyte. Oppbevaringstidene som er angitt i tabell 1 og tabell 2 skal ikke overskrides.
- Hvis opptint Imlygic oppbevares i det originale hetteglasset og deretter i en sprøyte:
 - det samme temperaturområdet skal opprettholdes under hele oppbevaringstiden frem til administrasjon.
 - oppbevaringstid i sprøyten ved romtemperatur opptil 25 °C kan ikke overskride 2 timer for 10⁶ (1 million) PFU/ml og 4 timer for 10⁸ (100 millioner) PFU/ml (se tabell 1).
 - maksimal samlet oppbevaringstid (oppbevaringstid i hetteglasset pluss oppbevaringstid i sprøyten) må ikke overskride varigheten i tabell 2.
- Imlygic må ikke fryses på nytt etter at det er tint. Kast eventuell opptint Imlygic i hetteglasset eller sprøyten som er oppbevart lenger enn de angitte oppbevaringstidene nedenfor.

Tabell 1: Maksimal oppbevaringstid for opptint Imlygic i sprøyten

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

Tabell 2: Maksimal samlet oppbevaringstid (oppbevaringstid i hetteglasset pluss oppbevaringstid i sprøyten) for opptint Imlygic

	10⁶ (1 million) PFU/ml	10⁸ (100 millioner) PFU/ml
2 °C til 8 °C	24 timer	1 uke (7 dager)
opptil 25 °C	12 timer	24 timer

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer. Ubrukte legemidler må avhendes i samsvar med institusjonens retningslinjer for genmodifiserte organismer eller biologisk farlig avfall, alt etter hva som er relevant.