

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imlygic 10⁶ plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning
Imlygic 10⁸ plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Talimogen laherparepvek är ett attenuerat herpes simplex-virus typ-1 (HSV-1) som konstruerats genom deletion av två gener (ICP34.5 och ICP47) och insertion av en sekvens som kodar för human granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF) (se avsnitt 5.1).

Talimogen laherparepvek produceras i Vero-celler med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Imlygic 10⁶ plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 1 ml administreringsbar volym Imlygic vid en nominell koncentration på 1 x 10⁶ (1 miljon) plackbildande enheter (PFU)/ml.

Imlygic 10⁸ plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 1 ml administreringsbar volym Imlygic vid en nominell koncentration på 1 x 10⁸ (100 miljoner) plackbildande enheter (PFU)/ml.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje dos om 4 ml innehåller ungefär 30 mg (1,3 mmol) natrium och 80 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Imlygic 10⁶ plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning

Klar till halvtransparent vätska när den tinats från fruset tillstånd.

Den kan innehålla vita, synliga, olikformade, virusinnehållande partiklar.

Imlygic 10⁸ plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning

Halvtransparent till ogenomskinlig vätska när den tinats från fruset tillstånd.

Den kan innehålla vita, synliga, olikformade, virusinnehållande partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imlygic är indicerat för behandling av vuxna med inoperabelt melanom med regionala metastaser eller fjärrmetastaser (stadium IIIB, IIIC och IVM1a) utan engagemang av skelett, hjärna, lunga eller andra visceral organ (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med talimogen laherparepvek ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Patienter som behandlas med Imlygic måste förses med patientkortet och informeras om riskerna med Imlygic (se även bipacksedeln).

Dosering

Imlygic tillhandahålls i två olika koncentrationer i injektionsflaskor för engångsbruk om 1 ml:

- 10^6 (1 miljon) PFU/ml - endast som startdos.
- 10^8 (100 miljoner) PFU/ml - för samtliga efterföljande doser.

Den totala injektionsvolymen vid varje behandlingsbesök ska vara högst 4 ml. Den rekommenderade startdosen är maximalt 4 ml Imlygic med en koncentration på 10^6 (1 miljon) PFU/ml. Efterföljande doser är maximalt 4 ml Imlygic med en koncentration på 10^8 (100 miljoner) PFU/ml.

Det rekommenderade doseringsschemat för Imlygic visas i tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderat doseringsschema för Imlygic

| Behandlingsbesök | Behandlingsintervall | Maximal total injektionsvolym | Doskoncentration | Prioritering av lesioner som ska injiceras |
|------------------|--|-------------------------------|------------------------------------|---|
| Första | - | Upp till 4 ml | 10^6 (1 miljon) PFU/ml | <ul style="list-style-type: none">• Injicera de(n) största lesionen först.• Prioritera injektionerna av de övriga lesionerna efter storlek tills den maximala injektionsvolymen har nåtts. |
| Andra | 3 veckor efter den första behandlingen | Upp till 4 ml | 10^8 (100 miljoner) PFU/ml | <ul style="list-style-type: none">• Injicera först eventuella nya lesioner (lesioner som kan ha tillkommit efter den första behandlingen).• Prioritera injektionerna av de övriga lesionerna efter storlek tills den maximala injektionsvolymen har nåtts. |

| Behandlings- besök | Behandlings- intervall | Maximal total injektionsvolym | Dos- koncentration | Prioritering av lesioner som ska injiceras |
|--|--|----------------------------------|---|---|
| Alla efterföljande behandlings-besök (inklusive återinsättning) | 2 veckor efter den tidigare behandlingen | Upp till 4 ml | 10 ⁸ (100 miljoner) PFU/ml | <ul style="list-style-type: none"> • Injicera först eventuella nya lesioner (lesioner som kan ha tillkommit efter den senaste behandlingen). • Prioritera injektionerna av de övriga lesionerna efter storlek tills den maximala injektionsvolymen har nåtts. |

Bestämning av Imlygic dosvolym (per lesion)

Imlygicvolymen som ska injiceras i varje lesion beror på lesionens storlek och ska avgöras i enlighet med tabell 2. Den totala injektionsvolymen vid varje behandlingsbesök ska vara högst 4 ml.

Tabell 2. Val av Imlygic injektionsvolym per lesion baserat på lesionsstorlek

| Lesionsstorlek (längsta måttet) | Imlygic injektionsvolym |
|------------------------------------|-------------------------|
| > 5 cm | upp till 4 ml |
| > 2,5 cm till 5 cm | upp till 2 ml |
| > 1,5 cm till 2,5 cm | upp till 1 ml |
| > 0,5 cm till 1,5 cm | upp till 0,5 ml |
| ≤ 0,5 cm | upp till 0,1 ml |

Patienternas befintliga lesioner kan öka i storlek och det kan uppstå nya lesioner innan ett behandlingssvar uppträder. Så länge det kvarstår injicerbara lesioner ska Imlygic fortsätta att administreras i minst 6 månader om inte behandlande läkare anser att patienten antingen inte gynnas av behandling med Imlygic eller att patienten behöver en annan behandling.

Behandling med Imlygic kan återinsättas om nya lesioner uppträder efter ett fullständigt behandlingssvar och om behandlande läkare då anser att patienten kommer att gynnas av behandlingen.

Särskilda populationer

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Imlygic för pediatrika patienter har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs för patienter ≥ 65 år (se avsnitt 5.1).

Nedsatt lever- och njurfunktion

Det har inte utförts några kliniska studier för att utvärdera effekten på farmakokinetiken för talimogen laherparepvek av nedsatt lever- eller njurfunktion. Dock krävs inga dosjusteringar för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Administreringsätt

Imlygic ska administreras via intralesionella injektioner i kutana, subkutana och/eller nodala lesioner som är synliga, palpabla eller detekterbara via ultraljud.

I avsnitt 4.4 och 6.6 finns information om vad som ska göras om hälso- och sjukvårdspersonal oavsiktligt skulle exponeras för Imlygic.

Hälso- och sjukvårdspersonal med nedsatt immunförsvar eller som är gravida ska inte administrera Imlygic och ska inte komma i direktkontakt med Imlygics injektionsställen eller med kroppsvätskor från behandlade patienter (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Följ anvisningarna nedan för att bereda och administrera Imlygic till patienter:

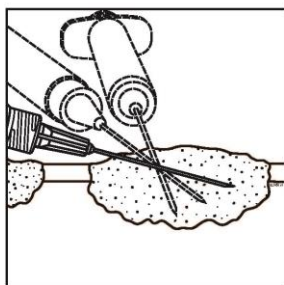
Före injektionen:

- Tina injektionsflaskorna med Imlygic vid rumstemperatur. Upptinat Imlygic behöver inte administreras omedelbart (se avsnitt 6.3).
- Dra upp den önskade mängden Imlygic från injektionsflaskan till sprutan. Tillämpa aseptisk teknik. En kanyl på 22- till 26-gauge rekommenderas.
- Injektionsstället kan behandlas med ett lokalbedövningsmedel. Injicerbara smärtstillande medel kan injiceras runt lesionens periferi, men ska inte injiceras direkt i lesionen.
- Tvätta lesionen och omgivande områden med alkohol och låt det torka.

Injektion

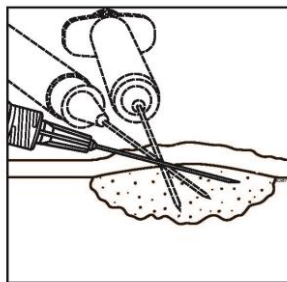
- Injicera Imlygic intralesionellt i kutana, subkutana och/eller nodala lesioner som är synliga, palpabla eller detekterbara via ultraljud.
- Fastställ injektionsvolymen för varje lesion med hjälp av tabell 2 ovan.
- Använd ett enda insticksställe och injicera Imlygic i lesionen i flera radiella gånger så långt nålen når för att få en jämn och fullständig spridning. Flera insticksställen kan användas om lesionen är större än nålens radiella räckvidd.

Kutana lesioner



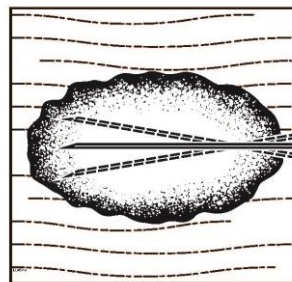
Figur 1.
Injektionsadministrering för kutana lesioner

Subkutana lesioner



Figur 2.
Injektionsadministrering för subkutana lesioner

Nodala lesioner



Figur 3.
Injektionsadministrering för nodala lesioner

- Sprid Imlygic jämnt och fullständigt i lesionen genom att dra tillbaka nålen utan att dra ut den fullständigt från lesionen. Rikta om nålen så många gånger det behövs för att injicera återstoden av Imlygic-dosen. Fortsätt tills hela dosen är jämnt och fullständigt administrerad.
- Dra sedan långsamt ut nålen från lesionen för att undvika läckage eller skvätt av Imlygic vid insticksstället då nålen avlägsnas.
- Upprepa dessa steg för de övriga lesionerna som behöver injiceras. Använd en ny nål varje gång en nål har dragits ut fullständigt från en lesion och varje gång nästa lesion ska injiceras.

Efter injektionen

- Tryck steril gasväv över injektionsstället i minst 30 sekunder.
- Tvätta injektionsstället och det omgivande området med alkohol och täck den injicerade lesionen med absorberande väv och ett torrt täckförband.

Destruktion

Kassera allt material som har kommit i kontakt med Imlygic (t.ex. injektionsflaska, spruta, nål och bomull eller gasväv) i enlighet med lokala rutiner (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Patienter som tidigare har uppvisat överkänslighet mot talimogen laherparepvek eller mot något hjälpämne.
- Patienter med svåra immunbristtillstånd (t.ex. patienter med svår medfödd eller förvärvad cellulär och/eller humoral immundefekt) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Tidigare behandlade patienter

Effektdata för Imlygic då det används som andra eller senare linjens behandling är begränsad.

Patienter med nedsatt immunförsvar

Imlygic har inte studerats hos patienter med nedsatt immunförsvar. Baserat på djurstudier kan patienter med svåra immunbristtillstånd löpa risk att drabbas av disseminerad herpesinfektion och ska inte behandlas med Imlygic (se avsnitt 4.3 och 5.3). Disseminerad herpesinfektion kan också förekomma hos patienter med nedsatt immunförsvar (såsom de med HIV/AIDS, leukemi, lymfom, vanlig variabel immunbrist, eller de som behöver kroniskt höga doser av steroider eller andra immunhämmande medel). Riskerna och nyttan med behandlingen ska beaktas innan Imlygic administreras till dessa patienter.

Oavsiktlig exponering för Imlygic

Oavsiktlig exponering kan leda till överföring av Imlygic och herpesinfektion. Hälso- och sjukvårdspersonal och närstående (t.ex. familjemedlemmar, vårdgivare, sexpartners eller personer som delar samma säng) ska undvika direktkontakt med injicerade lesioner eller kroppsvätskor från behandlade patienter under hela behandlingsperioden och i upp till 30 dagar efter den sista läkemedelsadministreringen (se avsnitt 6.6). Oavsiktliga nålstick och skvätt har rapporterats hos hälso- och sjukvårdspersonal under beredning och administrering av Imlygic.

Närstående som är gravida eller som har nedsatt immunförsvar ska inte byta patientens förband eller rengöra injektionsstället. Gravida kvinnor, nyfödda och människor med nedsatt immunförsvar ska inte exponeras för eventuellt kontaminerat material.

Hälso- och sjukvårdspersonal ska säkerställa att patienterna kan följa kravet på att täcka injektionsställena med täckförband (se avsnitt 6.6). Patienter ska också uppmanas att inte vidröra eller klia på injektionsställena, eftersom detta kan leda till oavsiktlig överföring av Imlygic till andra områden på kroppen eller till närstående.

Även om det inte är känt om Imlygic kan överföras via sexuellt umgänge är det känt att vildtyps-HSV-1 kan överföras via sexuellt umgänge. Patienter ska uppmanas att använda latexkondomer i samband med sexuellt umgänge för att förhindra eventuell överföring av Imlygic. Kvinnor i fertil ålder ska uppmanas att använda effektiva preventivmetoder för att förhindra graviditet under behandlingen med Imlygic (se avsnitt 4.6).

Vårdgivare ska uppmanas att använda skyddshandskar när de hjälper patienter att sätta på eller byta täckförband och att följa säkerhetsåtgärderna för destruktion av använda förband och tvättmaterial (se avsnitt 4.2 och 6.6).

I händelse av oavsiktlig överföring av Imlygic ska exponerade individer uppmanas att tvätta det aktuella området noga med tvål och vatten och/eller ett desinficerande medel. Om dessa individer drabbas av tecken eller symtom på en herpesinfektion ska de kontakta ansvarig läkare eller sjuksköterska. Talimogen laherparepvek är känsligt mot aciklovir. Om misstänkta herpeslesioner uppstår, har patienter, närstående och hälso- och sjukvårdspersonal möjlighet att få uppföljande tester utförda av innehavaren av godkännande för försäljning för närmare bestämning av infektionen.

Herpesinfektion hos Imlygicbehandlade patienter

I kliniska studier har herpesinfektioner (däribland munsår och herpeskeratit) rapporterats hos patienter som behandlas med Imlygic. Symtom på en lokal eller systemisk infektion som skulle kunna vara kopplad till Imlygic förväntas likna dem som orsakas av vildtyps-HSV-1-infektioner.

Det är känt att människor med vildtyps-HSV-1-infektion löper en livslång risk för symtomatisk herpesinfektion på grund av reaktivering av latent vildtyps-HSV-1-infektion. Symtomatisk herpesinfektion på grund av eventuell reaktivering av Imlygic ska beaktas.

Patienter som utvecklar herpesinfektioner ska uppmanas att följa normala hygienrutiner för att förhindra virusöverföring.

Talimogen laherparepvek är känsligt mot aciklovir. Riskerna och nyttan med Imlygic-behandling ska beaktas före administrering av aciklovir eller andra antivirala medel indicerade för behandling av herpesinfektioner. Dessa medel kan påverka effekten av Imlygic om de administreras systemiskt eller lokalt på injektionsstället.

Cellulit vid injektionsstället

Nekros eller sårbildning hos tumörvävnad kan förekomma efter behandling med Imlygic. Cellulit och systemiska bakterieinfektioner har rapporterats. Noggrann sårvård och försiktighetsåtgärder för att förhindra infektioner rekommenderas, i synnerhet om vävnadsnekros leder till öppna sår.

Nedsatt läkningsförmåga vid injektionsstället

I kliniska studier har nedsatt läkningsförmåga vid injektionsstället rapporterats. Imlygic kan öka risken för nedsatt läkning hos patienter med bakomliggande riskfaktorer (t.ex. tidigare strålbehandling mot injektionsstället eller lesioner i områden med få blodkärl).

Riskerna och nyttan med Imlygic ska beaktas före fortsatt behandling om ihållande infektioner eller fördröjd läkning uppträder.

Immunmedierade händelser

I kliniska studier har immunmedierade händelser, såsom glomerulonefrit, vaskulit, pneumonit, förvärrad psoriasis och vitiligo, rapporterats hos patienter som behandlas med Imlygic.

Riskerna och nyttan med Imlygic ska beaktas innan behandlingen påbörjas hos patienter som har en bakomliggande autoimmun sjukdom eller före fortsatt behandling hos patienter som utvecklar immunmedierade händelser.

Plasmocytom vid injektionsstället

Plasmocytom har rapporterats i närheten av injektionsstället efter administrering av Imlygic. Riskerna och nyttan av Imlygic ska beaktas hos patienter med multipelt myelom eller hos patienter som utvecklar plasmocytom under behandlingen.

Luftvägsobstruktioner

Luftvägsobstruktioner har rapporterats efter behandling med Imlygic. Försiktighet ska iakttas då lesioner nära de större luftvägarna injiceras.

HSV-1-seronegativa patienter

Patienter som var HSV-1-seronegativa före behandlingsstart rapporterade en högre incidens av feber, frossbrytningar och influensaliknande symtom jämfört med dem som var HSV-1-seropositiva vid behandlingsstart, i synnerhet under perioden som omfattade de första 6 behandlingarna (se avsnitt 4.8).

Samtliga patienter

Detta läkemedel innehåller 80 mg sorbitol (E420) per dos om 4 ml. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Detta läkemedel innehåller ungefär 30 mg natrium per dos om 4 ml, vilket motsvarar 1,5 % av det av WHO rekommenderade maximala intaget på 2 g natrium för en vuxen person.

Spårbarhet för Imlygic

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska den administrerade produktens varumärke och batchnummer tydligt noteras i patientjournalen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier med Imlygic har utförts. Aciklovir och andra antivirala medel kan påverka effekten av Imlygic om de administreras systemiskt eller lokalt på injektionsstället. Beakta riskerna och nyttan med Imlygicbehandling före administrering av aciklovir eller andra antivirala medel indicerade för behandling av herpesinfektioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/kontraception

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod för att förhindra graviditet under behandlingen med Imlygic.

Alla patienter ska uppmanas att använda latexkondomer i samband med sexuell umgänge för att förhindra eventuell överföring av Imlygic (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Adekvata och välkontrollerade studier med talimogen laherparepvek hos gravida kvinnor har inte utförts.

Om en gravid kvinna har en infektion med vildtyps-HSV-1 (primär eller reaktivering) finns det en risk för att viruset passerar placentabariären och även en risk för överföring under födseln på grund av virusutsöndring. Infektioner med vildtyps-HSV-1 har förknippats med allvarliga biverkningar, däribland multipel organsvikt och dödsfall, om ett foster eller en nyfödd smittas av

vildtypsherpesinfektionen. Även om det i dagsläget inte finns några data om talimogen laherparepvek-infektioner hos gravida kvinnor, kan det finnas en risk för fostret eller det nyfödda barnet om talimogen laherparepvek skulle uppföra sig på samma sätt. Djurstudier har inte visat några utvecklingseffekter på embryon och foster (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av talimogen laherparepvek under graviditet.

Metastaser från malignt melanom som passerar placenta kan förekomma. Eftersom talimogen laherparepvek är konstruerat för att tränga in och replikeras i tumörvävnaden, finns en risk för att foster exponeras för talimogen laherparepvek från tumörvävnad som har passerat placentan.

Om Imlygic används under graviditeten eller om patienten blir gravid under behandlingen med Imlygic ska hon informeras om den potentiella faran för fostret och/eller det nyfödda barnet.

Amning

Det är okänt om talimogen laherparepvek överförs till bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Imlygic efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga kliniska studier har utförts för att utvärdera effekterna av talimogen laherparepvek på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Talimogen laherparepvek kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom patienterna kan drabbas av eventuella biverkningar som yrsel och förvirring (se avsnitt 4.8) ska de uppmanas att vara försiktiga då de kör eller använder maskiner tills de är säkra på att talimogen laherparepvek inte påverkar dem negativt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten av Imlygic utvärderades i den pivotala studien där 292 patienter fick minst 1 dos Imlygic (se avsnitt 5.1). Mediantiden för exponering för Imlygic var 23 veckor (5,3 månader). Tjugosex (26) patienter exponerades för Imlygic i minst ett år.

De vanligaste biverkningarna (≥ 25 %) som rapporterades av patienter som behandlades med Imlygic var trötthet (50,3 %), frossbrytningar (48,6 %), feber (42,8 %), illamående (35,6 %), influensaliknande symtom (30,5 %) och smärta vid injektionsstället (27,7 %). Totalt sett var 98 % av de rapporterade biverkningarna lindriga till måttliga. Den vanligaste biverkningen av grad 3 eller högre var cellulit (2,1 %) (se avsnitt 4.4).

Tabell med lista över biverkningar

Biverkningar har fastställts baserat på kliniska prövningar med patienter med melanom som behandlades med Imlygic jämfört med GM-CSF och på erfarenheter efter marknadsgodkännandet. Biverkningsincidensen anges enligt klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 3. Biverkningar i kliniska prövningar med patienter med melanom samt erfarenheter efter marknads godkännandet

| | |
|--|--|
| Infektioner och infestationer | |
| Vanliga | Cellulit*, Oral herpes |
| Mindre vanliga | Infektioner vid insticksstället |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) | |
| Vanliga | Tumörsmärta, Infekterad tumör |
| Mindre vanliga | Plasmocytom vid injektionsstället* |
| Blodet och lymfsystemet | |
| Mycket vanliga | Perifert ödem |
| Vanliga | Anemi |
| Immunsystemet | |
| Vanliga | Immunmedierade händelser†* |
| Mindre vanliga | Överkänslighet |
| Metabolism och nutrition | |
| Vanliga | Uttorkning |
| Centrala och perifera nervsystemet | |
| Mycket vanliga | Huvudvärk |
| Vanliga | Förvirring, Ångest, Depression, Yrsel, Sömnsvårigheter |
| Ögon | |
| Mindre vanliga | Herpeskeratit |
| Öron och balansorgan | |
| Vanliga | Öronsmärta |
| Hjärtat | |
| Vanliga | Takykardi |
| Blodkärl | |
| Vanliga | Djup ventrombos, Hypertoni, Rodnad |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | |
| Mycket vanliga | Hosta |
| Vanliga | Dyspné, Orofaryngeal smärta, Övre luftvägsinfektion |
| Mindre vanliga | Luftvägsobstruktioner |
| Magtarmkanalen | |
| Mycket vanliga | Kräkningar, Diarré, Förstoppning, Illamående |
| Vanliga | Buksmärta, Bukobehag |
| Hud och subkutan vävnad | |
| Vanliga | Vitiligo, Utslag, Dermatitis |
| Mindre vanliga | Granulomatös dermatit |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | |
| Mycket vanliga | Myalgi, Artralgi, Smärta i armar och/eller ben |
| Vanliga | Ryggsmärta, Ljumsksmärta |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | |
| Mycket vanliga | Influensaliknande symtom*, Feber, Frossbrytningar, Trötthet, Smärta, Reaktionen vid injektionsstället§ |
| Vanliga | Sjukdomskänsla, Smärta i armhålan |
| Undersökningar | |
| Vanliga | Viktninskning |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | |
| Vanliga | Sårkomplikationer, Sårutsöndringar, Blåmärken, Smärta vid förfarandet |

§ Reaktionen vid injektionsstället inbegriper: mycket vanliga fall av smärta vid injektionsstället, vanliga fall av rodnad, blödning, svullnad, inflammation och utsöndringar vid injektionsstället samt mindre vanliga fall av värmekänsla vid injektionsstället.

† Immunmedierade händelser innefattar: mindre vanliga fall av vaskulit, pneumonit, förvärrad psoriasis och glomerulonefrit.

* Se beskrivning av valda biverkningar

Beskrivning av valda biverkningar

Immunmedierade händelser

Immunmedierade händelser som rapporterades i den pivotala kliniska studien inbegrep ett fall av förvärrad psoriasis hos en patient med en anamnes av psoriasis, ett fall av pneumonit hos en patient med en anamnes av autoimmun sjukdom, ett fall av vaskulit och två fall av glomerulonefrit där en patient uppvisade akut njursvikt.

Plasmocytom

I kliniska prövningar observerades ett fall av plasmocytom vid injektionsstället hos en patient som visades ha multipelt myelom.

Cellulit

I den pivotala klinisk prövningen (studie 005/05) rapporterades fall av cellulit, av vilka vissa betraktades som allvarliga biverkningar. Inget av fallen ledde emellertid till permanent utsättning av Imlygic-behandling. Noggrann sårvård och försiktighetsåtgärder för att förhindra infektioner rekommenderas, i synnerhet om vävnadsnekros leder till öppna sår.

Influensaliknande symtom

90 % av patienterna som behandlades med Imlygic drabbades av influensaliknande symtom. Feber, frossbrytningar och influensaliknande sjukdom, vilka kan uppträda när som helst under behandlingen med Imlygic, gick i allmänhet tillbaka inom 72 timmar. Dessa händelser rapporterades oftare under perioden för de första 6 behandlingarna, i synnerhet hos patienter som var HSV-1-negativa vid behandlingsstart.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering med Imlygic. Doser på upp till 4 ml vid en koncentration på 10^8 PFU/ml varannan vecka har administrerats i kliniska prövningar utan att ge några belägg för dosbegränsande toxicitet. Den högsta dosen Imlygic som kan administreras på ett säkert sätt har inte fastställts. I händelse av en misstänkt överdos eller oavsiktlig intravenös administrering ska patientens symtom behandlas, t.ex. med aciklovir eller andra antivirala medel (se avsnitt 4.4) och understödande vård vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tumörer och rubbningar i immunsystemet, ATC-kod: L01XX51.

Verkningsmekanism

Talimogen laherparepvek är en onkolytisk immunterapi som har utvecklats från HSV-1. Talimogen laherparepvek har modifierats för att replikeras inuti tumörer och till att producera det immunstimulerande proteinet humant GM-CSF. Talimogen laherparepvek dödar tumörceller och leder till frisättning av tumörantigener. Det antas att detta tillsammans med GM-CSF främjar ett systemiskt

antitumörimmunsvaret och ett effektor-T-cellsvar. Möss som uppvisade en fullständig regression av deras primära tumörer efter behandling, var resistenta mot efterföljande tumörprovokation.

Förändringarna hos talimogen laherparepvek jämfört med HSV-1 inbegriper deletion av ICP34.5 och ICP47. Medan antivirala immunsvaret försvarar normala celler efter infektion med talimogen laherparepvek, har det visat sig att tumörer är mottagliga för skador och celldöd från HSV-1-virus utan ICP34.5, däribland talimogen laherparepvek. Deletion av ICP47 förhindrar nedreglering av antigenpresenterade molekyler och ökar uttrycket av HSV US11-genen, vilket förstärker viral replikering i tumörceller.

Klinisk effekt och säkerhet

Studie 005/05

Säkerhet och effekt av Imlygic-monoterapi jämfört med subkutant administrerat GM-CSF utvärderades i en multinationell, öppen, randomiserad klinisk fas 3-studie med patienter med melanom (stadium IIIB, IIIC och IV) som inte betraktades som operabla. Tidigare systemisk behandling mot melanom var tillåtet men var inte ett krav. Patienter med aktiva metastaser i hjärnan, skelettmetastaser, omfattande visceral sjukdom, primärt ögon- eller slemhinne melanom, belägg för immunbrist eller som behandlades med ett systemiskt herpesmedel fick ej delta i studien.

Patienterna randomiserades 2:1 till att få antingen Imlygic eller GM-CSF (N = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic administrerades genom intralesionell injektion med en startkoncentration på 10^6 (1 miljon) PFU/ml på dag 1, följt av en koncentration på 10^8 (100 miljoner) PFU/ml på dag 21 och därefter varannan vecka vid en dos på upp till 4 ml. GM-CSF administrerades subkutant vid $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ dagligen i 14 dagar följt av en återhämningsperiod på 14 dagar, i upprepade cykler.

För att möjliggöra uppkomst av fördröjda immunmedierade antitumöreffekter, behandlades patienterna i minst 6 månader eller tills det inte fanns några lesioner kvar att injicera. Under denna period fick behandlingen fortgå även om befintliga lesioner ökade i storlek och/eller nya lesioner utvecklades, såvida inte patienten utvecklade en oacceptabel toxicitet eller om prövaren ansåg att det bästa för patienten var att sluta med denna behandling eller få en annan behandling mot melanom. Efter 6 månaders behandling fick patienterna fortsätta med behandlingen fram till kliniskt relevant sjukdomsprogression (dvs. sjukdomsprogression förknippad med avtagande funktionsstatus och/eller om prövaren ansåg att en alternativ behandling behövde sättas in). Patienter som uppvisade ett behandlingssvar vid 12 månader fick fortsätta med behandlingen i upp till ytterligare 6 månader. Den genomsnittliga (SD) behandlingstiden för "Intent-to-treat"-populationen (ITT) var 15,76 veckor (15,79) i GM-CSF-armen och 26,83 veckor (18,39) i Imlygic-armen. Det primära effektmåttet var DRR (*durable response rate*) [definieras som procentandelen patienter med fullständig respons (CR) eller partiell respons (PR) under en sammanhängande period av minst 6 månader] per blindad central granskning. De sekundära effektmåtten var total överlevnad (OS), total responsfrekvens (ORR) [PR+CR], tid till respons, responsperiod och tid tills behandlingssvikt (tid från randomisering till den första episoden av kliniskt relevant sjukdomsprogression där det inte förekommer någon respons efter progressionen eller fram till dödsfall).

Medelåldern var 63 år (intervall: 22 till 94 år); 26,5 % var över 65 år och 23,3 % var över 74 år. Majoriteten av patienterna 98 %, var kaukasier. 57 % av studiepopulationen var män och 70 % av patienterna hade ECOG-funktionsstatus 0 vid behandlingsstart. Av de rekryterade patienterna hade 22 % stadium IV M1c-sjukdom och 53 % av patienterna hade tidigare behandlats mot melanom, såsom kemoterapi eller cytokinbaserad immunterapi utöver kirurgi, tilläggsbehandling eller strålbehandling. Totalt sett var 58 % av alla patienter som rekryterades till studien seropositiva för vildtyps-HSV-1 vid behandlingsstart och 32,6 % var seronegativa. Hos de återstående 9,4 % var HSV-1-serostatusen okänd.

Skillnaden i DRR mellan Imlygic och GM-CSF hos ITT-populationen var statistiskt signifikant (se tabell 4) till fördel för Imlygic.

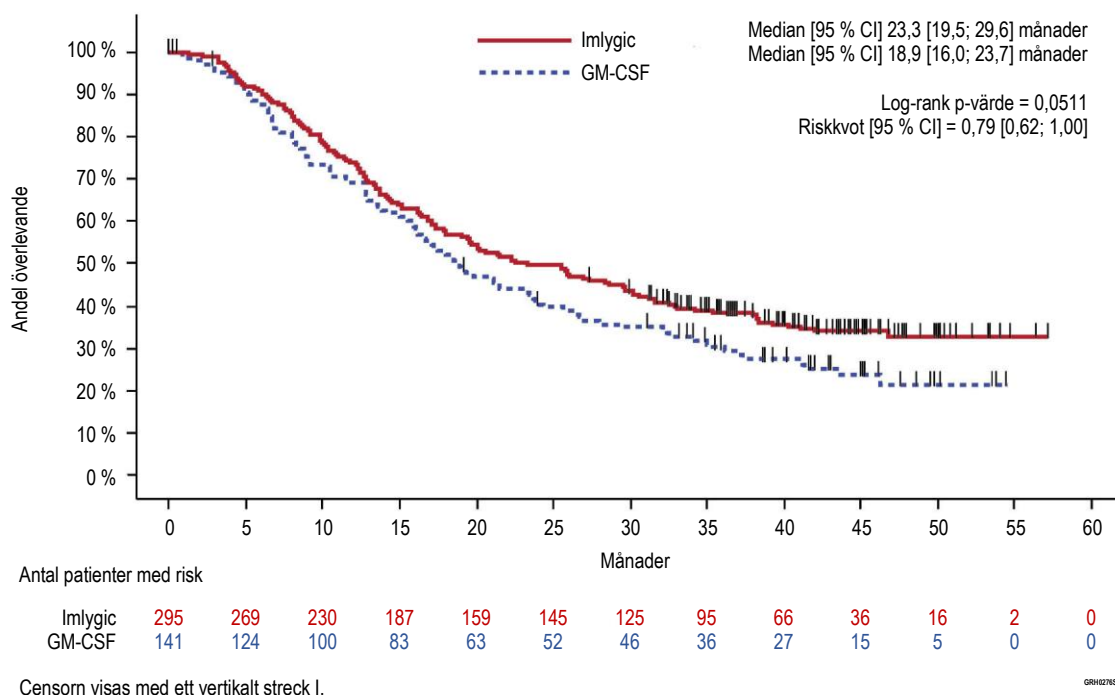
Tabell 4. Sammanfattning av resultaten för ITT-populationen från Imlygic-studie 005/05

| | Studiens effektmått | Imlygic N = 295 | GM-CSF N = 141 |
|--|----------------------------|--|--|
| Frekvens för ihållande behandlingssvar | Primärt | 16,3 % (n = 48) (95 % CI: 12,1; 20,5) | 2,1 % (n = 3) (95 % CI: 0,0; 4,5) |
| | | Oddsquot 8,9 (95 % CI: 2,7; 29,2) p < 0,0001 | |
| Total svarsfrekvens (% CR, % PR) | Sekundärt | 26,4 % (n = 78) (95 % CI: 21,4 %, 31,5 %) (10,8 % CR, 15,6 % PR) | 5,7 % (n = 8) (95 % CI: 1,9 %, 9,5 %) (0,7 % CR, 5 % PR) |
| Total överlevnad | Sekundärt | Median 23,3 (95 % CI: 19,5; 29,6) månader | Median 18,9 (95 % CI: 16,0; 23,7) månader |
| | | HR: 0,79; (95 % CI: 0,62; 1,00) p = 0,051 | |
| Varaktighet av behandlingssvar (pågående behandlingssvar vid den sista tumörutvärderingen) | Sekundärt | Ej uppnått (Intervall: > 0,0 till > 16,8 månader) | Median 2,8 månader (Intervall: 1,2 till > 14,9 månader) |
| | | HR: 0,46; (95 % CI: 0,35; 0,60) | |
| Tid till behandlingssvar (median) | Sekundärt | 4,1 månader | 3,7 månader |
| Tid till behandlingssvikt (median) | Sekundärt | 8,2 månader (95 % CI: 6,5; 9,9) | 2,9 månader (95 % CI: 2,8; 4,0) |
| | | HR: 0,42; (95 % CI: 0,32; 0,54) | |

Bland Imlygic-behandlade patienter med behandlingssvar hade 56 (72 %) ett pågående svar vid tidpunkten för den primära analysen. Av patienter med behandlingssvar uppvisade 42 (54 %) \geq 25 % ökning av den totala storleken av de befintliga lesionerna och/eller utvecklade nya lesioner innan de slutligen uppnådde behandlingssvar.

I en analys där systemisk aktivitet av Imlygic utvärderades uppvisade 27 av 79 individer (34,2 %) \geq 50 % total minskning av icke-viscerala lesioner som inte injicerades med Imlygic, och 8 av 71 patienter (11,3 %) uppvisade \geq 50 % total minskning av viscerala lesioner som inte injicerades med Imlygic.

Figur 4. Kaplan-Meier-plot av total överlevnad (ITT-population)



Inga övergripande skillnader i säkerhet och effekt observerades mellan äldre patienter (≥ 65 år) och yngre vuxna patienter.

Explorativa subgrupper

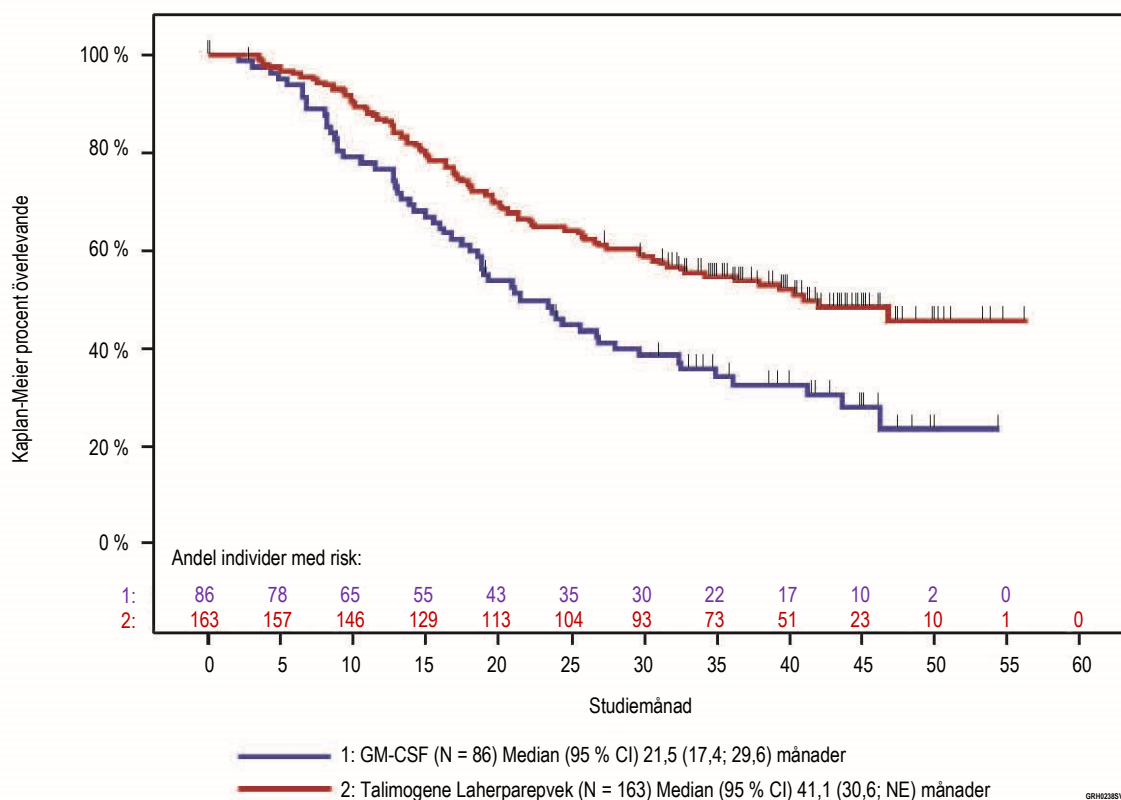
Explorativa subgruppsanalyser för DRR och total överlevnad efter sjukdomsstadium utfördes också (se figur 5 och tabell 5). Medan den pivotala studien inte hade tillräcklig styrka för att utvärdera effekt hos dessa enskilda subgrupper, gynnades patienter utan visceral sjukdom i högre grad av Imlygic-behandling jämfört med patienter med en längre framskriden sjukdom.

Tabell 5. Sammanfattning av resultaten från explorativa subgruppsanalyser i Imlygic-studie 005/05

| | DRR (%) | | ORR (%) | | OS (riskkvot) |
|---|---------|--------|---------|--------|--------------------------------|
| | Imlygic | GM-CSF | Imlygic | GM-CSF | Imlygic mot 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 % CI: 0,40; 0,80) |
| Stadium [§] IVM1B/ IVM1c (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55) | 5,3 | 3,6 | 9,2 | 10,9 | 1,07; (95 % CI: 0,75; 1,52) |

[§] Stadium bedömt i enlighet med American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging, 6:e utgåvan.

Figur 5. Kaplan-Meier-beräkning av total överlevnad i enlighet med randomiserad behandlingsarm för sjukdomsstadium IIIB/IIIC/ stadium IVM1a (explorativ subgruppsanalys)



Censorn är indikerad med ett vertikalt streck |
 NE = ej uppskattningsbart

Då detta var en explorativ analys och baserat på det aktuella bevisläget har det inte fastställts att Imlygic är associerad med en effekt på total överlevnad.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Imlygic för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för melanom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Talimogen laherparepvek är ett genetiskt modifierat och replikeringskompetent HSV-1-virus. Dess farmakokinetik och biodistribution drivs därför av det intraliesionella injektionsstället, tumörselektiv replikering och frisättning från tumörvävnad.

Absorption

Cellulärt upptag av talimogen laherparepvek sker via HSV-1-receptorer på tumör- och icke-tumör-celler efter en lokal injektion i tumörer. Eftersom talimogen laherparepvek injiceras och replikerar inuti tumören är talimogen laherparepveks biotillgänglighet och systemiska koncentration inte prediktiva för läkemedelsaktivitet och har därför inte utvärderats.

Metabolism/eliminering

Talimogen laherparepvek elimineras via allmänna värdförsvarmekanismer (t.ex. autofagi, adaptiva immunsvar). Talimogen laherparepvek bryts ned genom typiska endogena protein- och DNA-katabola

reaktionsvägar. Som med andra vildtyps-HSV-1-infektioner kan en latent pool av talimogen laherparepvek-DNA kvarstå i nervcellskroppar som innerverar injektionsställena; det går därför inte att utesluta en latent infektion med talimogen laherparepvek.

Biodistribution (i kroppen) och virusutsöndring (exkretion/sekretion)

Talimogen laherparepvek-DNA kvantifierades med en högkänslig och specifik qPCR-analys (*quantitative Polymerase Chain Reaction*), vilket kanske inte korrelerar med viral infektivitetsrisk. Talimogen laherparepvek kvantifierades också i utvalda patientprover i kliniska studier med hjälp av virala infektivitetsanalyser vid injektionsställena och i vissa fall av potentiella herpeslesioner.

Klinisk biodistribution, eliminering och utsöndring

Biodistribution och utsöndring av intralesionellt administrerat talimogen laherparepvek undersöks i en melanomstudie. Interimsresultat från 30 patienter visar att talimogen laherparepvek-DNA detekterades vid tillfälliga och låga koncentrationer i blod hos 90 % av patienterna och i urin hos 20 % av patienterna i studien. Andelen patienter med detekterbart talimogen laherparepvek-DNA i blodet och urinen var högst under den andra cykeln. Talimogen laherparepvek-DNA detekterades i prover från injicerade lesioner hos ungefär 90 % av patienterna. Men det var enbart 14 % av patienterna som testades positiva för infektiösa virus i TCID₅₀-analysen (50 % *Tissue Culture Infectious Dose*), samtliga inom 8 dagar från behandlingsadministreringen. Sjutton procent av proverna från täckförbandens utsida testades positiva för talimogen laherparepvek-DNA, men inget av proverna testades positivt för förekomst av infektiösa virus. Bland proverna från munslemhinnor kunde talimogen laherparepvek-DNA endast detekteras i 1 prov under studien, men provet var inte positivt för infektiösa virus.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Inga farmakokinetiska studier med talimogen laherparepvek har utförts i särskilda patientgrupper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid doser på upp till 4×10^8 PFU/kg eller 10^7 PFU/dos (60 gånger mer än den högsta föreslagna kliniska dosen), tolererades enskilda eller upprepade doser av talimogen laherparepvek som administrerades som en subkutan, intravenös eller intratumör injektion väl hos immunkompetenta möss, råttor och hundar. Det observerades inga neuropatologiska eller negativa neurologiska effekter. I en *in vivo*-studie av injektioner i hjärnan var talimogen laherparepvek 10 000 gånger mindre neurovirulent jämfört med den vildtyps-HSV-1-dos som orsakar dödsfall hos 50 % av möss.

Talimogen laherparepvek injicerades i olika xenografttumörer i doser upp till 2×10^8 PFU/kg (30 gånger högre än den högsta föreslagna kliniska dosen) hos immunbristmöss (nakna möss och SCID-möss). Dödliga systemiska virusinfektioner observerades i upp till 20 % av de nakna mössen (primärt med bristande T-lymfocytfunktion) och 100 % av SCID-mössen (saknar både T- och B-lymfocyter).

Över alla studier observerades dödlig disseminerad virusinfektion hos 14 % av de nakna mössen efter behandling med talimogen laherparepvek vid doser som är upp till 10 till 100 gånger högre än de som leder till 100 % dödlighet med vildtyps-HSV-1.

Mutagenicitet

Genotoxisk potential hos talimogen laherparepvek har inte utvärderats i långsiktiga djurstudier eller humana studier. Eftersom vildtyps-HSV-1 inte integreras i värdgenomet är risken för insertionsmutagenes med talimogen laherparepvek försumbar.

Karcinogenicitet

Karcinogen potential hos talimogen laherparepvek har inte utvärderats i långsiktiga djurstudier eller humana studier. Men tillgängliga data för talimogen laherparepvek och vildtyps-HSV-1 tyder inte på en karcinogen risk för människor.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Behandling av vuxna möss vid doser upp till 4×10^8 PFU/kg (60 gånger högre, baserat på PFU/kg, jämfört med den högsta kliniska dosen) påvisade inga reproduktionstoxikologiska effekter hos varken hanar eller honor. Det observerades inga effekter på utveckling hos embryon och foster när talimogen laherparepvek administrerades under organogenesen till dräktiga möss vid doser upp till 4×10^8 (400 miljoner) PFU/kg (60 gånger högre, baserat på PFU/kg, jämfört med den högsta kliniska dosen). Försumbara mängder ($< 0,001$ % av moderns blodnivåer) av talimogen laherparepvek-DNA detekterades i fosterblod.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Natriumklorid
Myoinositol
Sorbitol (E420)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

5 år.

Upptining av Imlygic-injektionsflaskor

- Före användning ska frusna Imlygic-injektionsflaskor tinas upp vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) tills Imlygic är flytande (omkring 30 minuter). Snurra flaskan varsamt. Får EJ skakas.
- Injektionsflaskorna ska tinas upp och förvaras i originalkartongen fram till administreringen. Ljuskänsligt.

Efter upptining

- Efter upptining ska Imlygic administreras så snart det är praktiskt möjligt.
- Tinat Imlygic är stabilt när det förvaras vid temperaturer mellan 2 °C och 25 °C och skyddat från ljus i originalinjektionsflaskan, i en spruta, eller i originalinjektionsflaskan och därefter i en spruta. Överskrid inte förvaringstiderna som anges i tabell 6 och tabell 7.
- Om tinat Imlygic förvaras i originalinjektionsflaskan och därefter i en spruta:
 - samma temperaturintervall ska upprätthållas under hela förvaringstiden fram till administrering.

- förvaringstiden i sprutan vid omgivningstemperatur upp till 25 °C får inte överskrida 2 timmar för 10⁶ (1 miljon) PFU/ml eller 4 timmar för 10⁸ (100 miljoner) PFU/ml (se tabell 6).
- den längsta sammanlagda förvaringstiden (förvaringstiden i injektionsflaskan plus förvaringstiden i sprutan) får inte överskrida de tider som anges i tabell 7.
- Imlygic får inte frysas igen när det har tinats. Kassera eventuellt tinat Imlygic i injektionsflaskan eller sprutan om det har förvarats längre än den specificerade tiden nedan.

Tabell 6. Maximal förvaringstid för tinat Imlygic i en spruta

| | 10⁶ (1 miljon) PFU/ml | 10⁸ (100 miljoner) PFU/ml |
|-----------------------|---|---|
| 2 °C till 8 °C | 8 timmar | 8 timmar |
| upp till 25 °C | 2 timmar | 4 timmar |

Tabell 7. Maximal sammanlagd förvaringstid (förvaringstid i injektionsflaska plus förvaringstid i spruta) för tinat Imlygic

| | 10⁶ (1 miljon) PFU/ml | 10⁸ (100 miljoner) PFU/ml |
|-----------------------|---|---|
| 2 °C till 8 °C | 24 timmar | 1 vecka (7 dagar) |
| upp till 25 °C | 12 timmar | 24 timmar |

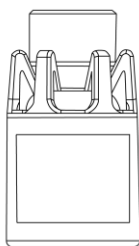
6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras i djupfrost tillstånd (-90 °C till -70 °C).
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Imlygic tillhandahålls som 1 ml lösning utan konserveringsmedel i en injektionsflaska för engångsbruk (cykliskt olefinpolymerplast) med propp (klorbutylelastomer) och försegling (aluminium) med snäpplock (polypropen) i två olika utföranden:

Figur 6. Injektionsflaska för engångsbruk permanent försedd med en klar plasthylsa av kopolyester



ELLER

Figur 7. Injektionsflaska för engångsbruk utan klar plasthylsa



Injektionsflaskans lock är färgkodat: 10⁶ (1 miljon) PFU/ml är ljusgrönt och 10⁸ (100 million) PFU/ml är kungsblått.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Följ de lokala rutinerna för hantering och administrering, personlig skyddsutrustning, oavsiktliga spill och avfallshantering.

- Använd skyddsrock/labbrock, skyddsglasögon eller ansiktsskärm och handskar då Imlygic bereds och administreras. Täck eventuella exponerade sår före administrering. Undvik kontakt med hud, ögon och slemhinnor.
- Byt handskar efter administreringen innan de injicerade lesionerna läggs om med täckförband. Torka av utsidan av täckförbandet med alkohol. Det rekommenderas att injektionsställena om möjligt alltid är täckta med luft- och vattentäta förband. För att minimera risken för virusöverföring ska patienterna hålla injektionsställena täckta i minst 8 dagar efter det senaste behandlingsbesöket eller längre om injektionsstället vätskar. Uppmana patienterna att lägga på förbandet enligt anvisningar av hälso- och sjukvårdspersonal och att byta förband om det gamla förbandet ramlar av.
- Kassera allt material som har kommit i kontakt med Imlygic (t.ex. injektionsflaska, spruta, nål, bomull eller gasväv) i enlighet med lokala rutiner.

Oavsiktlig exponering

- Om hälso- och sjukvårdspersonal oavsiktligt exponeras för Imlygic (t.ex. genom skvätt i ögonen eller slemhinnorna) under beredningen eller administreringen ska det aktuella området sköljas med rent vatten i minst 15 minuter. I händelse av exponering genom hudskador eller nålstick ska det aktuella området tvättas noga med tvål och vatten och/eller ett desinficerande medel.
- Behandla alla Imlygic-spill med virusdödande medel och absorberande material.
- Uppmana patienterna att lägga använda förband och tvättmaterial i en förseglad plastpåse eftersom dessa kan vara kontaminerade och kassera påsen i hushållsavfallet.

Detta läkemedel innehåller genmodifierade organismer. Oanvänt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar för genmodifierade organismer eller biologiskt farligt avfall, vilket som är tillämpligt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 december 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings-sats

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan IMLYGIC frisläpps i respektive medlemsland måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella tillsynsmyndigheten om innehållet och formatet i utbildnings- och det kontrollerade distributionsprogrammet, inklusive kommunikationsmetoder, distributionssätt samt alla övriga aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammets syfte är att informera om viktiga risker associerade med IMLYGIC:

- Herpesinfektion i hela kroppen (disseminerad herpesinfektion) hos personer med immunbrist (t.ex. de med medfödd eller förvärvad cellulär och/eller humoral immunbrist, t.ex. HIV/AIDS, leukemi, lymfom, vanlig variabel immunbrist, eller de som behöver kroniskt höga doser av steroider eller andra immunhämmande medel)
- Oavsiktlig exponering av hälso- och sjukvårdspersonal för IMLYGIC
- Överföring av IMLYGIC till närstående eller hälso- och sjukvårdspersonal efter direktkontakt med injicerade lesioner eller kroppsvätskor
- Symtomatisk herpesinfektion på grund av latens och reaktivering av IMLYGIC eller herpes (vildtyps-HSV-1) hos patienter
- Patienter med försvagat immunsystem (immunbristpatienter) som behandlas med IMLYGIC och har en samtidig infektion
- Kombination med andra behandlingar såsom kemoterapi eller immunhämmande medel
- Gravida och ammande kvinnor

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att i varje medlemsland där IMLYGIC marknadsförs ska samtlig hälso- och sjukvårdspersonal samt patienter och vårdgivare som förväntas förskriva, dela ut och använda IMLYGIC ha tillgång till eller förses med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Informationspaket för patienter

Utbildningsmaterial för läkare ska innehålla:

- Produktresumé
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal
- Patientkort

• **Guide för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande huvuduppgifter:

- Information om risken för herpesinfektion hos patienter som behandlas med IMLYGIC
- Information om risken för disseminerad herpesinfektion hos patienter med immunbrist som behandlas med IMLYGIC
- Rekommendationer angående oavsiktlig exponering av hälso- och sjukvårdspersonal för IMLYGIC
- Information om att alltid använda skyddsrock/labbrock, skyddsglasögon och handskar vid beredning och administrering av IMLYGIC
- Information om att undvika att hud, ögon, slemhinnor samt händer utan handskar kommer i kontakt med injicerade lesioner eller kroppsvätskor hos behandlade patienter
- Instruktioner om första hjälpen efter oavsiktlig exponering
- Information om att hälso- och sjukvårdspersonal med försvagat immunsystem eller som är gravida inte ska bereda och administrera IMLYGIC
- Rekommendationer i samband med oavsiktlig överföring av IMLYGIC från patienter till närstående eller hälso- och sjukvårdspersonal
- Anvisningar om vilka åtgärder som ska vidtas efter administrering/oavsiktlig överföring och om hur och hur ofta täckförbandet ska bytas och om vem som inte får byta det
- Anvisningar för att minimera risken för att närstående exponeras för blod och kroppsvätskor under hela behandlingen med IMLYGIC samt till och med 30 dagar efter den sista administreringen av IMLYGIC. Följande aktiviteter ska undvikas:
 - Samlag utan latexkondom
 - Kyssar om någon av parterna har ett öppet munsår

- Äta eller dricka med samma bestick, porslin och glas
 - Använda samma injektionskanyler, rakblad eller tandborstar
 - Information om lämplig avfallshantering och dekontaminering i enlighet med rekommendationer för hantering av biologiskt farligt avfall
 - Information om användning av IMLYGIC i samband med graviditet
 - Anvisningar om hur eventuella biverkningar ska hanteras, inklusive inlämning av satsnummer vid rapportering av biverkningar
- **Patientkortet** ska innehålla följande huvuduppgifter:
 - Ett varningsmeddelande till hälso- och sjukvårdspersonal som någon gång behandlar patienten, inklusive i akuta situationer, att patienten behandlas med IMLYGIC
 - Kontaktuppgifter till läkaren som har förskrivit IMLYGIC
 - Uppgifter om startdatum för behandlingen med IMLYGIC, satsnummer, administreringsdatum, produkttillverkare och licensinnehavare
 - Information om herpeslesioner
 - Patientinformationspaketet ska innehålla:
 - Bipacksedel
 - Guide för patienter/vårdgivare och närstående
 - **Guide för patienter/vårdgivare och närstående** ska innehålla följande huvuduppgifter:
 - Beskrivning av viktiga risker förknippade med användning av IMLYGIC
 - Anvisningar om vad som ska göras efter administrering och om hur och hur ofta täckförbandet ska bytas och om vem som inte får byta det
 - Information om tecken och symtom på risken för herpesinfektion
 - Information om användning av IMLYGIC vid graviditet
 - Rekommendationer i samband med oavsiktlig överföring av IMLYGIC från patienter till närstående eller hälso- och sjukvårdspersonal
 - Anvisningar för att minimera risken för att närstående exponeras för blod och kroppsvätskor under hela behandlingen med IMLYGIC samt till och med 30 dagar efter den sista administreringen av IMLYGIC. Följande aktiviteter ska undvikas:
 - Samlag utan latex kondom
 - Kyssar om någon av parterna har ett öppet munsår
 - Äta eller dricka med samma bestick, porslin och glas
 - Använda samma injektionskanyler, rakblad eller tandborstar
 - Information om lämplig avfallshantering och dekontaminering i enlighet med rekommendationer för hantering av biologiskt farligt avfall
 - Anvisningar om åtgärder efter oavsiktlig överföring

Syftet med det kontrollerade distributionsprogrammet är att informera leverantörskedjan för att säkerställa kylförvaringen och för att kontrollera distributionen av IMLYGIC till kvalificerade centrum och till patienterna.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att det i varje medlemsland där IMLYGIC saluförs upprättas ett system som syftar till att kontrollera distributionen utöver den kontroll som upprätthålls genom rutinmässiga riskminimeringsåtgärder. Följande krav måste uppfyllas innan produkten delas ut:

- Hälso- och sjukvårdspersonal ska ha lämplig utbildning och erfarenhet för att minimera risken för uppkomst av specificerade biverkningar hos patienter, hälso- och sjukvårdspersonal samt patienternas närstående
- Hälso- och sjukvårdspersonal samt stödpersonal måste ha fått utbildning om säker och lämplig förvaring, hantering och administrering av IMLYGIC och klinisk uppföljning av patienter som behandlas med IMLYGIC

- Patienterna ska förses med specificerad säkerhetsinformation och de ska informeras om vikten av att dela denna information med familj och vårdgivare
- Hälso- och sjukvårdspersonal ska ha fått utbildning om att notera satsnummer i patientjournalerna och på patientkortet vid samtliga injektioner och att ange satsnummer vid rapportering av biverkningar
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

| Beskrivning | Förfalldatum |
|--|---------------------|
| Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in de preliminära resultaten från studie 20120325 (en multicenter, öppen, fas 2-prövning med en arm för att utvärdera korrelationen mellan objektiv responsfrekvens och tätheten av CD8+-T-lymfocyter i tumörerna vid behandlingsstarten hos försökspersoner med icke-opererat melanom (stadium IIIB till IVM1c) som behandlats med talimogen laherparepvek) | 31 december, 2018 |
| Lämna in de preliminära resultaten från studie 20110266 (en multicenter, randomiserad, öppen, fas 2-prövning för utvärdering av effekt och säkerhet av neoadjuvant behandling med talimogen laherparepvek plus kirurgi jämfört med enbart kirurgi av operabelt melanom stadium IIIB till IVM1a) | 31 december, 2019 |
| Lämna in preliminära effekterresultat från fas III-delen av studie 20110265 (en multicenterprövning för utvärdering av kombinationen av talimogen laherparepvek och pembrolizumab) | 30 juni, 2019 |

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imlygic 10⁶ plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning
talimogen laherparepvek

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 1 ml av 1 x 10⁶ (1 miljon) plackbildande enheter (PFU) talimogen laherparepvek.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, natrimklorid, myo-inositol, sorbitol (E420), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska.

5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intralesionell användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i djupfryst tillstånd -90 °C till -70 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genmodifierade organismer.
Oanvänt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar för genmodifierade organismer eller biologiskt farligt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1064/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Imlygic 10⁶ PFU/ml injektionsvätska
talimogene laherparepvec
Intralesionell användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Imlygic 10⁸ plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning
talimogen laherparepvek

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 1 ml av 1 x 10⁸ (100 miljoner) plackbildande enheter (PFU) talimogen laherparepvek.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, natrimklorid, myo-inositol, sorbitol (E420), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska.

5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intralesionell användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i djupfrost tillstånd -90 °C till -70 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genmodifierade organismer.
Oanvänt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar för genmodifierade organismer eller biologiskt farligt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1064/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Imlygic 10⁸ PFU/ml injektionsvätska
talimogene laherparepvec
Intralesionell användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Imlygic 10⁶ plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning
Imlygic 10⁸ plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning
talimogen laherparepvek

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Imlygic är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan och under behandling med Imlygic
3. Hur Imlygic ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Imlygic ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Imlygic är och vad det används för

Imlygic används för att behandla vuxna patienter med en typ av hudcancer som kallas melanom och som har spridit sig i huden eller till lymfkörtlarna och som inte kan opereras bort.

Den aktiva substansen i Imlygic är talimogen laherparepvek. Det är en försvagad form av herpes simplex-virus typ-1 (HSV-1), som vanligen kallas munsårsvirus. För att skapa Imlygic från HSV-1 har viruset förändrats så att det förökar sig effektivare i tumörceller än i normala celler. Detta gör att infekterade tumörceller förstörs. Imlygic fungerar också genom att hjälpa immunförsvaret att känna igen och förstöra tumörer i kroppen.

2. Vad du behöver veta innan och under behandling med Imlygic

Du kommer inte att få Imlygic:

- om du är allergisk mot talimogen laherparepvek eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om läkare har berättat att du har ett kraftigt nedsatt immunförvar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Imlygic.

Patienter med nedsatt immunförvar

Livshotande herpesinfektion kan inträffa hos patienter med nedsatt immunförvar. Tala om för läkare om du har eller har haft ett nedsatt immunförvar, om du har HIV/AIDS, blodcancer, benmärgscancer eller om du tar kortison eller något annat läkemedel som försvagar immunförsvaret.

Oavsiktlig spridning av Imlygic till dig själv och andra

Imlygic kan sprida sig till andra delar av kroppen och till andra människor du har direktkontakt med via kroppsvätskor eller injektionsställen.

Följ anvisningarna nedan för att undvika spridning av Imlygic till andra delar av kroppen eller till närstående (t.ex. familjemedlemmar, vårdgivare, sexpartners eller någon som du delar säng med):

- Se till att injektionsställena och kroppsvätskor (t.ex. blod och urin) inte kommer i direktkontakt med dina närstående (använd t.ex. kondom vid sexuellt umgänge, undvik kyssar med närstående om någon av er har ett öppet munsår) under tiden som du behandlas med Imlygic och i upp till 30 dagar efter din sista dos.
- Undvika att röra vid eller klia på injektionsställena.
- Injektionsställena ska alltid hållas täckta med lufttäta och vattentäta täckförband. Sätt på förbandet enligt de anvisningar du har fått av vårdpersonalen. Om förbandet lossnar eller ramlar av ska du omedelbart sätta på ett nytt förband.
- Lägg alla använda förband och tvättmaterial i en plastpåse, förslut den och kasta den i hushållsavfallet.

Tala om för dina närstående att:

- undvika direktkontakt med dina kroppsvätskor och injektionsställen.
- använda handskar när de byter dina täckförband.

Om närstående kommer i kontakt med Imlygic av misstag ska de tvätta det drabbade området med tvål och vatten och/eller ett desinficerande medel. Om de drabbas av tecken eller symtom på en herpesinfektion ska du uppmana dem att kontakta läkare. Vid misstänkta herpeslesioner (blåsor eller sår) har patienter eller närstående möjlighet att få uppföljande tester utförda av innehavaren av godkännandet för försäljning för närmare bestämning av infektionen. Diskutera detta med läkaren.

Närstående som är gravida eller som har ett nedsatt immunförsvar samt nyfödda barn

Se till att närstående som är gravida eller som har ett nedsatt immunförsvar inte vidrör dina injektionsställen, använda täckförband eller tvättmaterial. Låt inte nyfödda barn komma i kontakt med använda täckförband och tvättmaterial.

Herpesinfektion

Munsår eller en allvarligare herpesinfektion kan inträffa under eller efter behandlingen med Imlygic. Tecken och symtom förknippade med Imlygic-behandling kan vara desamma som vid en herpesinfektion och är bland annat smärta, en brännande känsla eller stickningar i blåsor runt munnen eller könsorganen, eller på fingrarna eller öronen, ögonsmärta, ljuskänslighet, rinnande ögon, dimsyn, svaghet i armar eller ben, mycket kraftig dåsigheit (känna sig sömnig), samt förvirring. Om du drabbas av sådana symtom ska du följa normala hygienrutiner för att förhindra virusspridning till andra. Vid misstänkta herpeslesioner (blåsor eller sår) har patienter eller närstående möjlighet att få uppföljande tester gjorda av innehavaren av godkännandet för försäljning för närmare bestämning av infektionen. Diskutera detta med läkaren.

Infektion och fördröjd läkning vid injektionsstället för Imlygic

Imlygic kan orsaka infektion vid injektionsstället. Tecken och symtom på infektion är smärta, rodnad, värmekänsla, svullnad, utsöndringar eller sår, feber och frossa. Det kan ta längre tid än normalt innan injektionsstället läker. Tala om för läkare om du får några av dessa symtom.

Autoimmuna reaktioner

Imlygic kan orsaka autoimmuna reaktioner (en överreaktion i kroppens immunförsvar). Vissa människor som använder Imlygic har drabbats av inflammation i njurarna (glomerulonefrit), sammandragna eller blockerade blodkärl (vaskulit), svullnad i lungorna (pneumonit), förvärrad hudfjällning (psoriasis) och områden med färglös hud (vitiligo). Tala om för hälso- och sjukvårdspersonalen om du har eller har haft en autoimmun sjukdom.

Plasmocytom

Imlygic kan leda till att vita blodcancerceller ansamlas vid eller nära injektionsstället (plasmocytom). Tala om för läkare om du har eller har haft blodcancer, inklusive multipelt myelom.

Andningssvårigheter

Om du har en tumör på halsen kan läkaren varna dig för att luftvägarna kan kännas trånga under behandlingen med Imlygic.

Patienter utan någon tidigare herpesinfektion

Om du aldrig tidigare har haft en herpesinfektion är det troligare att du drabbas av feber, frossa och influensaliknande symtom under perioden för de 6 första behandlingarna med Imlygic.

Barn och ungdomar

Imlygic rekommenderas inte för barn och ungdomar eftersom effekterna av Imlygic hos personer yngre än 18 år inte är kända.

Andra läkemedel och Imlygic

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det gäller även läkemedel, såsom aciklovir, som används för att behandla eller förhindra herpesinfektioner. Aciklovir och andra behandlingar mot virus kan minska effekterna av Imlygic.

Graviditet och amning

Be läkare om råd:

- om du tror att du är gravid
- om du planerar att skaffa barn.

Läkaren kommer att avgöra om Imlygic är rätt för dig.

Om du är gravid eller ammar ska du rådgöra med läkare innan du får detta läkemedel. Imlygic kan skada det ofödda barnet.

Kvinnor som har förmågan att bli gravida ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med Imlygic. Tala med läkaren om lämpliga preventivmetoder.

Det är inte känt om Imlygic går över till bröstmjölk. Det är viktigt att du berättar för läkaren om du ammar eller planerar att göra det. Läkaren kommer att hjälpa dig att besluta om du ska sluta att amma eller sluta att ta Imlygic med hänsyn tagen till barnets nytta av att ammas och din nytta av Imlygic.

Körförmåga och användning av maskiner

När du behandlas med Imlygic kan du uppleva symtom som yrsel eller förvirring. Detta kan försämra din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Var försiktig när du kör eller använder maskiner tills du är säker på att Imlygic inte påverkar dig negativt.

Imlygic innehåller natrium och sorbitol

Detta läkemedel innehåller ungefär 30 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) i varje dos om 4 ml. Detta motsvarar 1,5 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller 80 mg sorbitol i varje dos om 4 ml.

3. Hur Imlygic ges

Imlygic ges på en vårdinrättning under överinseende av läkare. Den rekommenderade startdosen är maximalt 4 ml Imlygic med en koncentration på 10^6 (1 miljon) PFU/ml. Efterföljande doser är maximalt 4 ml Imlygic med en koncentration på 10^8 (100 miljoner) PFU/ml.

Hälso- och sjukvårdspersonal kommer att injicera Imlygic direkt i tumören med en spruta och kanyl. Du ges den andra injektionen 3 veckor efter den första. Därefter kommer du att ges injektioner varannan vecka så länge du har tumörerna kvar.

Läkaren kommer att avgöra vilka tumörer som ska injiceras och det är inte säkert att alla tumörer injiceras. Befintliga tumörer kan bli större och nya tumörer kan uppkomma under tiden som du behandlas med Imlygic.

Du kan förvänta dig att behandlingen med Imlygic kommer att pågå i minst 6 månader eller längre.

Om du har glömt att få Imlygic

Det är viktigt att du kommer till alla besök för att få Imlygic. Om du missar ett besök ska du fråga läkaren om när du ska få nästa dos.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

En typ av bakterieinfektion vid injektionsstället (cellulit) har rapporterats som vanligt förekommande hos patienter som får Imlygic. Håll såren rena och täckta med förband för att minimera risken för dessa typer av infektioner.

Mycket vanliga fall av influensaliknande symtom, feber och frossa har observerats hos patienter som behandlas med Imlygic. Dessa symtom avtar i allmänhet inom de första 72 timmarna efter behandlingen.

Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som får Imlygic.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Svullnad av vävnad (perifert ödem)
- Huvudvärk
- Hosta
- Kräkningar, diarré, förstoppning, illamående
- Muskelsmärta (myalgi), smärtande/svullna leder (artralgi), smärta i armar och/eller ben
- Influensaliknande symtom, feber, frossa, trötthet, smärta
- Smärta, rodnad, blödningar, svullnad, inflammation, utsöndringar och värmekänsla vid injektionsstället

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Bakterieinfektion (cellulit), munsår (oral herpes)
- Tumörsmärta, infekterad tumör
- Lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- Biverkningar förknippade med immunförsvaret såsom förträngningar eller blockeringar av blodkärl (vaskulit), lunginflammation (pneumonit), förvärrad hudfjällning (förvärrad psoriasis) och njurinflammation (glomerulonefrit).
- Uttorkning
- Förvirring, ångest, depression, yrsel, sömnsvårigheter (insomnia)
- Ont i örat, halsen, buken (magen), ljumsken, ryggen och armhålan
- Snabbare hjärtrytm vid vila (takykardi)
- Blodpropp i en djupliggande ven (djup ventrombos), högt blodtryck (hypertoni), ansiktsrodnad
- Andnöd (dyspné), övre luftvägsinfektion
- Obehag i buken (magen)
- Färglösa hudområden (vitiligo), utslag, hudinflammation (dermatit)
- Allmän sjukdomskänsla
- Viktnedgång
- Sårkomplikationer, utsöndringar, blåmärken (svullnad), smärta efter behandlingen

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Infektioner vid insticksstället
- Vita blodcancer celler vid eller nära injektionsstället (plasmocytom)
- Ögoninfektion som orsakas av herpes (herpeskeratit)
- Trånga luftvägar (luftvägsobstruktion)
- Allergisk reaktion (överkänslighet)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Imlygic ska förvaras

Imlygic kommer att förvaras av hälso- och sjukvårdspersonalen på din mottagning.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras och transporteras i djupfryst tillstånd vid -90 °C till -70 °C .
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är talimogen laherparepvek.
Varje injektionsflaska innehåller 1 ml lösning vid en nominell koncentration på 1×10^6 (1 miljon) plackbildande enheter (PFU)/ml eller 1×10^8 (100 miljoner) PFU/ml.
- Övriga innehållsämnen är dinatriumfosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, natrimklorid, myo-inositol, sorbitol (E420), vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Imlygic är en klar till halvtransparent (10^6 PFU/ml) eller halvtransparent till ogenomskinlig (10^8 PFU/ml) vätska. Den tillhandahålls som 1 ml lösning utan konserveringsmedel i en injektionsflaska för engångsbruk (cykliskt olefinpolymerplast) med propp (klorbutylelastomer) och försegling (aluminium) med snäpplock (polypropen).

Injektionsflaskans lock är färgkodat: 10^6 PFU/ml är ljusgrönt och 10^8 PFU/ml är kungsblått.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/YYYY}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande information är endast avsedd för läkare och sjukvårdspersonal:Upptining av Imlygic-injektionsflaskor

- Före användning ska frusna Imlygic-injektionsflaskor tinas upp vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) tills Imlygic är flytande (omkring 30 minuter). Snurra flaskan varsamt. Får EJ skakas.
- Injektionsflaskorna ska tinas upp och förvaras i originalkartongen fram till administreringen. Ljuskänsligt.

Efter upptining

- Efter upptining ska Imlygic administreras så snart det är praktiskt möjligt.
- Tinat Imlygic är stabilt när det förvaras vid temperaturer mellan 2 °C och 25 °C och skyddat från ljus i originalinjektionsflaskan, i en spruta, eller i originalinjektionsflaskan och därefter i en spruta. Överskrid inte förvaringstiderna som anges i tabell 1 och tabell 2.
- Om tinat Imlygic förvaras i originalinjektionsflaskan och därefter i en spruta:
 - samma temperaturintervall ska upprätthållas under hela förvaringstiden fram till administrering.
 - förvaringstiden i sprutan vid omgivningstemperatur upp till 25 °C får inte överskrida 2 timmar för 10⁶ (1 miljon) PFU/ml eller 4 timmar för 10⁸ (100 miljoner) PFU/ml (se tabell 1).
 - den längsta sammanlagda förvaringstiden (förvaringstiden i injektionsflaskan plus förvaringstiden i sprutan) får inte överskrida de tider som anges i tabell 2.
- Imlygic får inte frysas igen när det har tinats. Kassera eventuellt tinat Imlygic i injektionsflaskan eller sprutan om det har förvarats längre än den specificerade tiden nedan.

Tabell 1. Maximal förvaringstid för tinat Imlygic i en spruta

| | 10⁶ (1 miljon) PFU/ml | 10⁸ (100 miljoner) PFU/ml |
|-----------------------|---|---|
| 2 °C till 8 °C | 8 timmar | 8 timmar |
| upp till 25 °C | 2 timmar | 4 timmar |

Tabell 2. Maximal sammanlagd förvaringstid (förvaringstid i injektionsflaska plus förvaringstid i spruta) för tinat Imlygic

| | 10⁶ (1 miljon) PFU/ml | 10⁸ (100 miljoner) PFU/ml |
|-----------------------|---|---|
| 2 °C till 8 °C | 24 timmar | 1 vecka (7 dagar) |
| upp till 25 °C | 12 timmar | 24 timmar |

Detta läkemedel innehåller genmodifierade organismer. Oanvänt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar för genmodifierade organismer eller biologiskt farligt avfall, vilket som är tillämpligt.