

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Imlygic  $10^6$  skellumyndandi einingar (plaque forming units, PFU)/ml stungulyf, lausn  
Imlygic  $10^8$  skellumyndandi einingar (plaque forming units, PFU)/ml stungulyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

### 2.1 Almenn lýsing

Talimogen laherparepvec er veikluð herpes simplex veira af tegund-1 (HSV-1) eftir virka eyðingu tveggja gena (ICP34,5 og ICP47) og innsetningu táknaðar fyrir GM-CSF (human granulocyte macrophage colony-stimulating factor) (sjá kafla 5.1).

Talimogen laherparepvec er framleitt í Vero frumum með raðbrigða DNA erfðatækni.

### 2.2 Innihaldslýsing

Imlygic  $10^6$  skellumyndandi einingar (plaque forming units, PFU)/ml stungulyf, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 1 ml af gefanlegu magni af Imlygic í skráðum styrkleika  $1 \times 10^6$  (1 milljón) skellumyndandi einingar/ml.

Imlygic  $10^8$  skellumyndandi einingar (plaque forming units, PFU)/ml stungulyf, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 1 ml af gefanlegu magni af Imlygic í skráðum styrkleika  $1 \times 10^8$  (100 milljónir) skellumyndandi einingar/ml.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 1 ml hettuglas inniheldur 7,7 mg natríum og 20 mg sorbitól.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Imlygic  $10^6$  skellumyndandi einingar (plaque forming units, PFU)/ml stungulyf, lausn

Tær til hálfgegnsær vökvi eftir þíðingu úr frosti.

Vökvinn getur innihaldið hvítar, sjáanlegar agnir mismunandi að lögun sem innihalda veirur.

Imlygic  $10^8$  skellumyndandi einingar (plaque forming units, PFU)/ml stungulyf, lausn

Hálfgegnsær til ógegnsær vökvi eftir þíðingu úr frosti.

Vökvinn getur innihaldið hvítar, sjáanlegar agnir mismunandi að lögun sem innihalda veirur.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Imlygic er ætlað til notkunar hjá fullorðnum með sortuæxli, óskurðtækt eða með meinvörpum (stig IIIB, IIIC og IVM1a), án sjúkdóms í beinum, heila, lungum eða öðrum innnyflum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem er þjálfaður í og hefur reynslu í krabbameinsmeðferð skal hefja og hafa umsjón með talimogen laherparepvec meðferð.

Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með Imlygic öryggiskort fyrir sjúklinga og upplýsa þá um hætturnar sem fylgja meðferðinni (sjá einnig fylgiseðil).

#### Skammtar

Imlygic er í einnota hettuglasi sem inniheldur 1 ml í tveimur mismunandi styrkleikum:

- $10^6$  (1 milljón) PFU/ml - Einungis fyrir upphafsskammt.
- $10^8$  (100 milljónir) PFU/ml - Fyrir alla síðari skammta.

Heildarmagn til inndælingar fyrir hverja meðferðarheimsókn skal að hámarki vera 4 ml. Ráðlagður upphafsskammtur er að hámarki 4 ml Imlygic í styrkleikanum  $10^6$  (1 milljón) PFU/ml. Síðari skammtar eru allt að 4 ml Imlygic í styrkleikanum  $10^8$  (100 milljónir) PFU/ml.

Ráðlögð skammtaáætlun er sýnd í töflu 1.

**Tafla 1. Ráðlögð skammtaáætlun**

Meðferðarheimsókn	Meðferðarhlé	Hámarks heildarmagn inndælingar	Styrkleiki	Forgangsröðun vefjaskemmda fyrir inndælingu
Fyrsta	-	Allt að 4 ml	$10^6$ (1 milljón) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dælið fyrst í stærstu vefjaskemmd</li><li>• Forgangsráðið inndælingu í aðrar vefjaskemmdir eftir stærð þar til hámarksmagni er náð.</li></ul>
Önnur	3 vikum eftir upphafsmeðferð	Allt að 4 ml	$10^8$ (100 milljón) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dælið fyrst í nýjar vefjaskemmdir (vefjaskemmdir sem kunna að hafa komið fram eftir fyrstu meðferð)</li><li>• Forgangsráðið inndælingu í aðrar vefjaskemmdir eftir stærð þar til hámarksmagni er náð.</li></ul>

Meðferðar- heimsókn	Meðferðarhlé	Hámarks heildarmagn inndælingar	Styrkleiki	Forgangsröðun vefjaskemmda fyrir inndælingu
Allar síðari meðferðir (þ.m.t. meðferð hafin aftur)	2 vikum eftir síðustu meðferð	Allt að 4 ml	$10^8$ (100 milljón) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dælið fyrst í nýjar vefjaskemmdir (vefjaskemmdir sem kunna að hafa komið fram eftir fyrri meðferð)</li> <li>Forgangsráðið inndælingu í aðrar vefjaskemmdir eftir stærð þar til hámarksmagni er náð.</li> </ul>

### Ákvörðun á magni Imlygic (fyrir hverja vefjaskemmd)

Magn sem skal dæla í hverja vefjaskemmd er háð stærð skemmdarinnar og skal ákvarðað í samræmi við töflu 2. Heildarmagn í hverri heimsókn má vera allt að 4 ml.

**Tafla 2. Ákvörðun á magni Imlygic út frá stærð vefjaskemmdar**

Stærð vefjaskemmdar (lengsta mál)	Magn Imlygic
> 5 cm	allt að 4 ml
> 2,5 cm til 5 cm	allt að 2 ml
> 1,5 cm til 2,5 cm	allt að 1 ml
> 0,5 cm til 1,5 cm	allt að 0,5 ml
≤ 0,5 cm	allt að 0,1 ml

Sjúklingar geta orðið varir við að vefjaskemmdir sem eru til staðar stækki eða að nýjar vefjaskemmdir komi fram áður en svörun kemur fram. Svo lengi sem vefjaskemmdir sem hægt er að dæla í eru til staðar skal halda meðferð með Imlygic áfram í a.m.k. 6 mánuði, nema læknirinn álíti að sjúklingurinn hafi ekki lengur gagn af Imlygic meðferð eða að önnur meðferð sé nauðsynleg.

Hefja má Imlygic meðferð aftur ef nýjar vefjaskemmdir koma fram eftir fullnaðarsvörun og læknirinn álítur að sjúklingurinn hafi gagn af meðferðinni.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára (sjá kafla 5.1).

#### *Skert lifrar- og nýrnastarfsemi*

Klínískar rannsóknir til að meta áhrif skertrar lifrar- og nýrnastarfsemi á lyfjahvörf talimogen laherparepvecs hafa ekki verið gerðar. Samt sem áður er ekki þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Imlygic hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

Imlygic skal gefa með inndælingu í vefjaskemmd í húð, undir húð og/eða í vefjaskemmdir með hnútum sem eru sjáanlegar, þreifanlegar eða greinanlegar við ómun.

*Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið*

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur. Nota skal persónulegan hlífðarbúnað þegar talimogen laherparepvec er undirbúið eða gefið (sjá kafla 6.6).

Ónæmisbældir eða þungaðir heilbrigðisstarfsmenn eiga ekki að gefa Imlygic og eiga að forðast beina snertingu við inndælingarstað og líkamsvökva sjúklinga sem fá meðferð (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Fylgið ráðleggingunum hér á eftir við undirbúning og gjöf Imlygic:

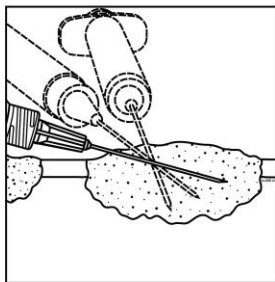
### Fyrir inndælingu

- Þíðið Imlygic hettuglas/hettuglös við herbergishita. Geyma má hettuglös sem búið er að þíða fram að lyfjagjöf (sjá kafla 6.3). Sjá upplýsingar um meðhöndlun hettuglasa sem búið er að þíða í kafla 6.6.
- Dragið viðeigandi magn Imlygic úr hettuglasinu í sprautu við smitgát. Mælt er með nálum af stærð 22-26G.
- Meðhöndla má inndælingarstaðinn með staðdeyfilyfi til útvortis notkunar. Deyfilyfi til inndælingar má dæla umhverfis jaðar vefjaskemmdarinnar en ekki beint inn í vefjaskemmdina.
- Hreinsið vefjaskemmdina og svæðið umhverfis með sprittþurrku og látið þorna.

### Inndæling

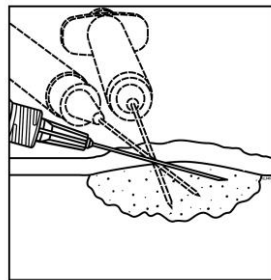
- Dælið Imlygic í vefjaskemmd í húð, undir húð og/eða vefjaskemmdir með hnútum sem eru sjáanlegar, þreifanlegar eða greinanlegar við ómun.
- Ákveðið magn inndælingar fyrir hverja vefjaskemmd út frá töflu 2 hér að ofan.
- Imlygic er gefið um einn innsetningarpunkt eftir mörgum lögum eins langt og nálin nær innan vefjaskemmdarinnar til að ná fram jafnri og algerri dreifingu. Nota má fleiri innsetningarpunkta ef vefjaskemmdin er stærri en nálin nær til.

Vefjaskemmd í húð



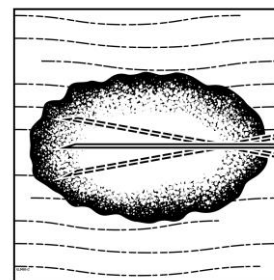
**Mynd 1.**  
**Gjöf með inndælingu í vefjaskemmd í húð**

Vefjaskemmd undir húð



**Mynd 2.**  
**Gjöf með inndælingu í vefjaskemmd undir húð**

Vefjaskemmd með hnút



**Mynd 3.**  
**Gjöf með inndælingu í vefjaskemmd með hnút**

- Dreifið Imlygic jafnt og að fullu innan vefjaskemmdarinnar með því að draga nálina til baka án þess að draga hana út úr vefjaskemmdinni. Beinið nálinni annað eins oft og þörf krefur á meðan því sem eftir er af skammtinum er dælt inn. Haldið áfram þar til skammturinn hefur dreifist jafnt og að fullu.
- Þegar nálin er fjarlægð skal draga hana hægt úr vefjaskemmdinni til að forðast að Imlygic leki eða skvettist til baka um inndælingarpunktinn.
- Endurtakið þessi skref fyrir aðrar vefjaskemmdir sem þarf að dæla í. Notið nýja nál í hvert sinn sem nálin er fjarlægð að fullu úr vefjaskemmd og í hvert sinn sem dælt er í aðra vefjaskemmd.

#### *Eftir inndælingu*

- Þrýstið á inndælingarstaðinn með sótthreinsaðri grisju í a.m.k. 30 sekúndur.
- Þerrið inndælingarstaðinn og svæðið umhverfis með spritti, og hyljið vefjaskemmdina sem var dælt í með vökvadrægri grisju og þurrum, loftþéttum umbúðum.

#### **4.3 Frábendingar**

- Sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir talimogen laherparepveci eða einhverju hjálparefnanna.
- Sjúklingar sem eru verulega ónæmisbældir (t.d. sjúklingar með alvarlegan meðfæddan eða áunninn frumubundinn og/eða vessabundinn ónæmisbrest) (sjá kafla 4.4).

#### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

##### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

##### Sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð

Upplýsingar um virkni Imlygic í yfirstandandi annarri meðferð eða síðari meðferðum eru takmarkaðar.

##### Dreifð herpesýking

Greint hefur verið frá dreifðri herpesýkingu, þar á meðal alvarlegum tilfellum, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Imlygic (sjá kafla 4.8).

Imlygic hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta ónæmissvörun. Samkvæmt faraldursfræðilegum upplýsingum geta sjúklingar með skerta ónæmissvörun (eins og þeir sem eru með HIV/alnæmi, hvítblæði, eitlaæxli, venjulegan, breytilegan ónæmisbrest eða sem þurfa langvarandi háskammta sterameðferð eða önnur ónæmisbælandi lyf) verið í aukinni hættu á að fá dreifða herpesýkingu. Hafa skal áhættu og ávinning meðferðar í huga áður en þessum sjúklingum er gefið Imlygic.

Byggt á dýrarannsóknnum geta sjúklingar sem eru með verulega skerta ónæmissvörun verið í aukinni hættu á dreifðri herpesýkingu og ættu ekki að fá meðferð með Imlygic (sjá kafla 4.3 og 5.3).

##### Útsetning fyrir Imlygic fyrir slysi

Útsetning fyrir slysi getur leitt til smitunar Imlygic og herpesýkingar. Heilbrigðisstarfsmenn og þeir sem eru í nánú samneyti við sjúklinginn (t.d. heimilisfólk, umönnunaraðilar, bólfélagar eða þeir sem deila sama rúmi) skulu forðast beina snertingu við vefjaskemmdir sem hefur verið dælt í eða líkamsvökva sjúklings meðan á meðferð stendur og í allt að 30 daga eftir síðustu meðferð (sjá kafla 6.6). Greint hefur verið frá nálarstungum fyrir slysi og að lyfið skvettist til baka hjá heilbrigðisstarfsmönnum á meðan lyfið er undirbúið og gefið.

Þungaðar konur og þeir sem eru ónæmisskertir og eru í nánú samneyti við sjúklinginn eiga ekki að skipta um umbúðir eða hreinsa inndælingarstaðinn. Þungaðar konur, nýburar og þeir sem eru ónæmisskertir eiga ekki að komast í snertingu við efni sem kunna að vera menguð.

Heilbrigðisstarfsmenn skulu tryggja að sjúklingar séu færir um að fylgja skilyrðum um að hylja inndælingarstaðinn með loftþéttum umbúðum (sjá kafla 6.6). Einnig skal ráðleggja sjúklingum að forðast að snerta eða klóra inndælingarstaðinn þar sem það getur leitt til þess að Imlygic flytjist í ógáti á önnur svæði líkamans eða til einhvers sem viðkomandi er í nánú samneyti við.

Þótt ekki sé vitað hvort Imlygic geti smitast við kynmök er þekkt að villigerðar HSV-1 getur smitast við kynmök. Ráðleggja skal sjúklingum að nota latexverjur við kynmök til að koma í veg fyrir

mögulegt smit með Imlygic. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.6).

Ráðleggja skal umönnunaraðilum að nota hlífðarhanska þegar þeir aðstoða sjúklinga við að setja á eða skipta um loftþéttar umbúðir og að fylgja varúðarráðstöfunum um förgun notaðra umbúða og hreinsiefna (sjá kafla 6.6).

Við útsetningu fyrir Imlygic fyrir slysi skal fylgja leiðbeiningunum í kafla 6.6. Ef vísbendingar eða einkenni herpessýkingar koma fram skulu sýktir einstaklingar hafa samband við lækinn. Ef upp kemur grunur um vefjaskemmdir vegna herpessýkingar eiga sjúklingar, þeir sem eru í náinni snertingu við þá eða heilbrigðsstarfsmenn kost á eftirfylgnirannsókn hjá markaðsleyfishafa til að greina sýkinguna frekar.

### Herpessýkingar hjá sjúklingum sem fá meðferð með Imlygic

Greint var frá herpessýkingum (þ.m.t. en takmarkast ekki við frunsur og herpes glærubólgu) og alvarlegum tilfellum dreifðrar herpessýkingar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Imlygic (sjá kafla 4.8). Gera má ráð fyrir að einkennum staðbundinnar eða altækrar sýkingar sem hugsanlega tengist Imlygic séu svipuð einkennum af völdum villigerðar HSV-1 sýkinga.

Þekkt er að einstaklingar með villigerðar HSV-1 sýkingu séu í ævilangri hættu á herpessýkingum með einkennum vegna endurvirkjunar dulinnar villigerðar HSV-1. Hafa skal herpessýkingu með einkennum í huga vegna mögulegrar endurvirkjunar Imlygic.

Ráðleggja skal sjúklingum sem fá herpessýkingu að fylgja hefðbundnum hreinlætisvenjum til að fyrirbyggja veirusmit til annarra.

Talimogen laherparepvec er næmt fyrir acycloviri. Hafa skal áhættu og ávinning Imlygic meðferðar í huga áður en acyclovir eða önnur veiruhamlandi lyf ætluð til meðferðar herpessýkinga eru gefin. Þessi lyf geta haft áhrif á verkun meðferðarinnar ef þau eru gefin altækt eða beint á inndælingarstaðinn.

Upplýsingar um áblástur af völdum herpesveiru má finna í öryggiskorti fyrir sjúkling.

### Húðbeðsbólga á inndælingarstað

Drep eða sáramyndun í æxlisvef getur komið fram eftir Imlygic meðferð. Greint hefur verið frá húðbeðsbólgu og altækri bakteríusýkingu. Mælt er með vandlegri umhirðu sára og notkun sýkingaforvarna sérstaklega ef vefjadrep veldur opnum sárum.

### Skert græðsla (bati) á inndælingarstað

Greint hefur verið frá skertri græðslu á inndælingarstað í klínískum rannsóknum. Imlygic getur aukið hættuna á skertri græðslu hjá sjúklingum með undirliggjandi áhættuþætti (t.d. fyrri geislun á inndælingarstað eða vefjaskemmdir á svæðum með lítið af æðum).

Hafa skal áhættu og ávinning Imlygic í huga áður en meðferð er haldið áfram ef viðvarandi sýking eða seinkuð græðsla kemur fram.

### Ónæmistengd tilvik

Greint hefur verið frá ónæmistengdum tilvikum þ.m.t. nýrnaþróabólgu (glomerulonephritis), æðabólgu, lungnabólgu, versnun sóra og skjallblettum í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fá meðferð með Imlygic.

Hafa skal áhættu og ávinning Imlygic í huga áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með undirliggjandi sjálfsnæmissjúkdóma eða áður en meðferð er haldið áfram hjá sjúklingum sem þróa með sér ónæmistengd tilvik.

### Plasmafrumuæxli á inndælingarstað

Greint hefur verið frá plasmafrumuæxli nálægt inndælingarstað eftir gjöf Imlygic. Hafa skal áhættu og ávinning Imlygic í huga hjá sjúklingum með mergæxli og sjúklingum sem fá plasmafrumuæxli meðan á meðferð stendur.

### Teppa í öndunarvegi

Greint hefur verið frá teppu í öndunarvegi eftir meðferð með Imlygic. Sýna þarf aðgát þegar dælt er í vefjaskemmdir nálægt helstu öndunarvegum.

### HSV-1 sermineikvæðir sjúklingar

Greint hefur verið frá hærri tíðni hita, hrolls og inflúensulíkra veikinda hjá sjúklingum sem í upphafi voru HSV-1 sermineikvæðir samanborið við þá sem voru HSV-1 sermijákvæðir í upphafi, sérstaklega við fyrstu 6 meðferðirnar (sjá kafla 4.8).

### Blæðing úr lifur vegna íkomuleiðar undir húð í lifur

Imlygic er ekki ætlað til notkunar með íkomuleið undir húð í lifur. Í klínískum rannsóknum hefur verið tilkynnt um tilfelli lifrablæðingar sem leiddu til sjúkrahúsinnlagnar og dauða hjá sjúklingum sem fengu Imlygic með inndælingu undir húð í lifur.

### Allir sjúklingar

Lyfið inniheldur 20 mg sorbitól í hverju 1 ml hettuglasi. Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Lyfið inniheldur 7,7 mg af natríum í hverju 1 ml hettuglasi, sem jafngildir 0,4% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum Imlygic. Acyclovir og önnur veiruhamlandi lyf geta haft áhrif á verkun meðferðarinnar ef þau eru gefin altækt eða beint á inndælingarstaðinn. Hafa skal í huga áhættu og ávinning Imlygic meðferðar áður en acyclovir eða önnur veiruhamlandi lyf sem ætluð eru til meðferðar herpesýkinga eru gefin.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun meðan á meðferð stendur.

Ráðleggja skal öllum sjúklingum að nota latexverjur við kynmök til að koma í veg fyrir hugsanlegt smit Imlygic (sjá kafla 4.4).

### Meðganga

Fullnægjandi og vel stýrðar rannsóknir á talimogen laherparepveci hafa ekki verið gerðar hjá þunguðum konum.



Ef þunguð kona er með villigerðar HSV-1 sýkingu (frumkomna eða endurvakta) er mögulegt að veiran fari yfir fylgju og einnig hætta á smiti við fæðingu vegna dreifingar veirunnar. Sýkingar með villigerðar HSV-1 hafa verið tengdar alvarlegum aukaverkunum þ.m.t. fjöllíffærabilun og dauða ef fóstur eða nýburi smitast af villigerðar herpessýkingu. Þótt engar klínískar upplýsingar um talimogen laherparepvec sýkingar hjá þunguðum konum liggi fyrir enn sem komið er getur verið hætta fyrir fóstur eða nýbura ef talimogen laherparepvec verkar á sama hátt. Engin áhrif á fósturvísi/fósturþroska hafa komið fram í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun talimogen laherparepvecs á meðgöngu.

Meinvörp frá illkynja sortuæxli geta farið yfir fylgju. Þar sem talimogen laherparepvec er ætlað til að fara inn í og koma í staðinn fyrir æxlisvefinn getur verið hætta á útsetningu fósturs fyrir talimogen laherparepveci frá æxlisvef sem hefur farið yfir fylgju.

Ef Imlygic er notað á meðgöngu eða ef þungun verður meðan lyfið er notað, skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega hættu fyrir fóstur og/eða nýbura.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort talimogen laherparepvec skilst út í brjóstamjólki hjá mönnum. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Imlygic.

### Frjósemi

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif talimogen laherparepvecs á frjósemi (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Talimogen laherparepvec getur haft minniháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vegna möguleika á aukaverkunum eins og svima og ringlunarástandi (sjá kafla 4.8) skal ráðleggja sjúklingum að sýna aðgát við akstur og stjórnun véla þar til öruggt er að talimogen laherparepvec hafi ekki þessi áhrif á þá.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

Öryggi Imlygic var metið hjá 292 sjúklingum sem fengu a.m.k. 1 skammt af Imlygic í lykilrannsókninni (sjá kafla 5.1). Miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir Imlygic voru 23 vikur (5,3 mánuðir). 26 sjúklingar voru útsettir fyrir Imlygic í a.m.k. eitt ár.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá ( $\geq 25\%$ ) hjá sjúklingunum sem fengu Imlygic voru þreyta (50,3%), kuldahröllur (48,6%) sótthiti (42,8%), ógleði (35,6%) inflúensulík veikindi (30,5%) og verkur á inndælingarstað (27,7%). Á heildina litið voru 98% þeirra aukaverkana sem tilkynnt var um vægar eða í meðallagi alvarlegar. Algengasta aukaverkunin af stigi 3 eða hærra var húðbeðsbólga (2,1%) (sjá kafla 4.4).

### Listi með aukaverkunum

Aukaverkanirnar voru skilgreindar byggt á klínískum rannsóknnum hjá sjúklingum með sortuæxli sem fengu meðferð með Imlygic samanborið við GM-CSF og reynslu eftir markaðssetningu. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

**Tafla 3. Aukaverkanir í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sortuæxli og reynsla eftir markaðssetningu**

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Algengar	Húðbeðsbólga*, herpessýkingar**
Sjaldgæfar	Sýking á skurðstað
<b>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)</b>	
Algengar	Verkur í æxli, sýkt æxli
Sjaldgæfar	Plasmafrumuæxli á inndælingarstað*
<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög algengar	Bjúgur í útlimum
Algengar	Blóðleysi
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Algengar	Ónæmistengd tilvik†*
Sjaldgæfar	Ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Vessaþurrð
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Ringlunarástand, kvíði, þunglyndi, svimi, svefnleysi
<b>Augu</b>	
Sjaldgæfar	Herpes glærubólga
<b>Eyru og völundarhús</b>	
Algengar	Eyrnaverkur
<b>Hjarta</b>	
Algengar	Hraðtaktur
<b>Æðar</b>	
Algengar	Blóðtappi í djúpum bláæðum, háþrýstingur, roði
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmætti</b>	
Mjög algengar	Hósti
Algengar	Mæði, verkur í munnkoki, sýking í efri öndunarvegi
Sjaldgæfar	Teppa í öndunarvegi
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	Uppköst, niðurgangur, hægðatregða, ógleði
Algengar	Kviðverkur, óþægindi í kvið
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	Skjallblettur, útbrot, húðbólga
Sjaldgæfar	Hnúðahúðbólga
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Mjög algengar	Vöðvaverkir, liðverkir, verkir í útlimum
Algengar	Bakverkur, verkur í nára
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Mjög algengar	Inflúensulík veikindi*, sóthiti, kuldaþrollur, þreyta, verkur, viðbrögð á inndælingarstað§
Algengar	Lasleiki, verkur í handarkrika
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	Minnkuð líkamsþyngd
<b>Áverkar og eitranir</b>	
Algengar	Fylgikvillar vegna sára, seyting úr sárum, mar, verkur vegna inngríps

§ Viðbrögð á inndælingarstað fela í sér: mjög algengt hugtak yfir verk á inndælingarstað, algengt hugtak yfir roða á inndælingarstað, blæðingu á inndælingarstað, þrota á inndælingarstað, bólgu á inndælingarstað, seytingu útferðar á innrennslisstað, útferð frá inndælingarstað, sjaldgæft hugtak yfir hita á inndælingarstað.

† Ónæmistengd tilvik fela í sér: sjaldgæf hugtök yfir æðabólgu, lungnabólgu, versnun sóra og nýrnaþróðrabólgu.

\* Sjá Lýsingu á völdum aukaverkunum.

\*\* Herpessýkingar (þ.m.t. en takmarkast ekki við herpessýking í munni).

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Ónæmistengd tilvik*

Ónæmistengd tilvik sem greint var frá í klínísku lykilrannsókninni fólu í sér tilfelli versunar sóra hjá sjúklingi sem var með sögu um sóra, eitt tilfelli lungnabólgu hjá sjúklingi með fyrri sögu um sjálfsmæmissjúkdóma, eitt tilfelli æðabólgu og tvö tilfelli nýrnahnoðrabólgu þar sem annað kom fram með bráðri nýrnabilun.

### *Plasmafrumuæxli*

Í klínískum rannsóknum kom fram eitt tilfelli plasmafrumuæxlis á inndælingarstað hjá sjúklingi sem reyndist vera með mergæxli.

### *Húðbeðsbólga*

Í klínísku lykilrannsókninni (rannsókn 005/05) var greint frá húðbeðsbólgu sem í sumum tilvikum var talin alvarleg. Hins vegar leiddi ekkert tilvikanna til varanlegrar stöðvunar Imlygic meðferðar. Mælt er með vandlegri umhirðu sára og notkun sýkingaforvarna sérstaklega ef vefjadrep veldur opnum sárum.

### *Inflúensulík einkenni*

Níutíu prósent (90%) sjúklinga sem fengu meðferð með Imlygic upplifðu inflúensulík einkenni. Sótthiti, kuldaheillur og inflúensulík veikindi, sem getur komið fram hvenær sem er á meðan meðferð stendur, gekk yfirleitt til baka innan 72 klst. Algengara var að greint væri frá þessum tilfellum fyrstu 6 mánuði meðferðar, sérstaklega hjá sjúklingum sem voru HSV-1 neikvæðir í upphafi.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Engin klínísk reynsla er af ofskömmun Imlygic. Í klínískum rannsóknum hafa verið gefnir allt að 4 ml skammtar í styrkleikanum  $10^8$  PFU/ml á tveggja vikna fresti án nokkurra vísbendinga um skammtatakmarkandi eituráhrif. Öruggur hámarksskammtur hefur ekki verið ákvarðaður. Ef upp kemur grunur um ofskömmun eða gjöf í bláæð fyrir slysi skal meðhöndla sjúklinginn með tilliti til einkenna, t.d. með acycloviri eða öðrum veiruhamlandi lyfjum (sjá kafla 4.4) og beita stuðningsráðstöfunum eins og þörf er á.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi og ónæmistemprandi lyf, ATC-flokkur: L01XX51.

### Verkunarháttur

Talimogen laherparepvec er ælitrjúfandi ónæmismeðferð sem er afleidd úr HSV-1. Talimogen laherparepvec hefur verið umbreytt til að afrita sig innan æxla og framleiða ónæmisörvandi mannapróteinið GM-CSF. Talimogen laherparepvec orsakar dauða krabbameinsfrumna og losun æxlisafleiddra mótefnavaka. Talið er að ásamt GM-CSF stuðli það að altækri ónæmissvörum gegn

æxlinu og svörun T-verkfrumna. Mýs, þar sem frumæxli höfðu alveg horfið eftir meðferð, voru ónæmar fyrir síðari endurmeðhöndlun æxlis.

Breytingarnar sem gerðar voru á talimogen laherparepvec úr HSV-1 eru m.a. eyðing ICP34,5 og ICP47. Þar sem veiruhamlandi ónæmissvörun verndar eðlilegar frumur eftir sýkingu með talimogen laherparepveci hefur verið sýnt fram á að æxli séu næm fyrir skaða og frumudauða vegna HSV-1 veira sem skortir ICP34,5, þ.m.t. talimogen laherparepveci. Eyðing ICP47 hindrar fækkun sameinda sem tjá mótefnavaka og eykur tjáningu HSV US11 gensins, og eykur þannig afritun veira í krabbameinsfrumum.

## Verkun og öryggi

### *Rannsókn 005/05*

Öryggi og verkun Imlygic einlyfjameðferðar samanborið við GM-CSF gefið undir húð var metið í 3. stigs fjölþjóða, opinni, slembaðri klínískri rannsókn meðal sjúklinga með IIIB, IIIC og IV stigs sortuæxli sem talin voru óskurðtæk. Þátttakendur máttu áður hafa fengið altæka meðferð við sortuæxli, en það var ekki skilyrði. Sjúklingar með virk meinvörp í heila, beinum, víðtækan sjúkdóm í innflum, frumkomið sortuæxli í auga eða slímhúð, vísbendingar um ónæmisbælingu eða sem fengu meðferð með altækum herpeslyfjum voru útilokaðir frá rannsókninni.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annaðhvort Imlygic eða GM-CSF (N = 436; 295 Imlygic og 141 GM-CSF). Imlygic var gefið með inndælingu í vefjaskemmd í upphafsstyrkleikanum  $10^6$  (1 milljón) PFU/ml á degi 1, sem var fylgt eftir með styrkleikanum  $10^8$  (100 milljónir) PFU/ml á degi 21 og á 2 vikna fresti þar á eftir í skömmtum sem voru allt að 4 ml. GM-CSF var gefið undir húð í styrkleikanum  $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$  daglega í 14 daga, sem var fylgt eftir með endurteknum 14 daga hvíldartímabilum.

Til að seinkuð ónæmistengd krabbameinseyðandi áhrif komi fram voru sjúklingar meðhöndlaðir í að lágmarki 6 mánuði eða þar til engar vefjaskemmdir sem hægt var að dæla í voru til staðar. Á þessu tímabili átti meðferð að halda áfram þrátt fyrir að vefjaskemmdir sem fyrir voru stækkuðu og/eða nýjar vefjaskemmdir kæmu fram nema sjúklingur fengi óbærilegar eiturvekanir eða rannsakandi teldi að það væri sjúklingnum fyrir bestu að meðferð væri stöðvuð eða hann fengi aðra meðferð við sortuæxli. Eftir 6 mánaða meðferð áttu sjúklingar að halda meðferð áfram þar til sjúkdómur versnaði klínískt marktækt (þ.e. versnun sjúkdóms tengd minnkandi færni og/eða rannsakandi taldi að þörf væri á annarri meðferð). Sjúklingar sem svöruðu meðferð eftir 12 mánuði gátu haldið meðferð áfram í allt að 6 mánuði til viðbótar. Miðgildi (SD) tímalengdar hjá þeim sem á að meðhöndla (intent to treat) var 15,76 vikur (15,79) í GM-CSF hópnum og 26,83 vikur (18,39) í Imlygic hópnum. Aðalendapunkturinn var varanlegt svörunarhlutfall (durable response rate, DRR) [skilgreint sem hlutfall sjúklinga með fullnaðarsvörun (CR) eða hlutasvörun (PR) sem viðhélst samfellt í a.m.k. 6 mánuði] samkvæmt blinduðu miðlægu mati. Aukaendapunktur voru heildarlifun (OS), heildarsvörunarhlutfall (ORR) [PR+CR], tími fram að svörun, lengd svörunar og tími fram að meðferðarbresti (tími frá slembiröðun fram að fyrsta tilfelli sjúkdómsversnunar sem skiptir klínískt máli og engin frekari svörun næst eftir versnun eða fram að andláti).

Meðalaldur var 63 (spönn (range): 22 til 94) ár, 26,5% voru eldri en 65 ára og 23,3% voru eldri en 74 ára. Meirihluti sjúklinga, 98%, voru af hvítum kynþætti. Karlar voru 57% af rannsóknarþýðinu og 70% sjúklinga voru með ECOG-0 færnis skor í upphafi. Meðal þeirra sjúklinga sem tóku þátt voru 22% með sjúkdóm af stigi IV M1c og 53% sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð við sortuæxli eins og lyfjameðferð og ónæmismeðferð byggða á frumuboðefnum til viðbótar við aðgerð, viðbótarmeðferð eða geislun. Í heildina voru 58% allra sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni sermijákvæðir fyrir villigerðar HSV-1 í upphafi og 32,6% voru sermineikvæðir, HSV-1 sermigerð þeirra 9,4% þátttakenda sem eftir stendur var óþekkt.

Munur á varanlegu svörunarhlutfalli hjá þeim sem fengu Imlygic og GM-CSF var tölfræðilega marktækur hjá þeim sem átti að meðhöndla, Imlygic í hag (sjá töflu 4).

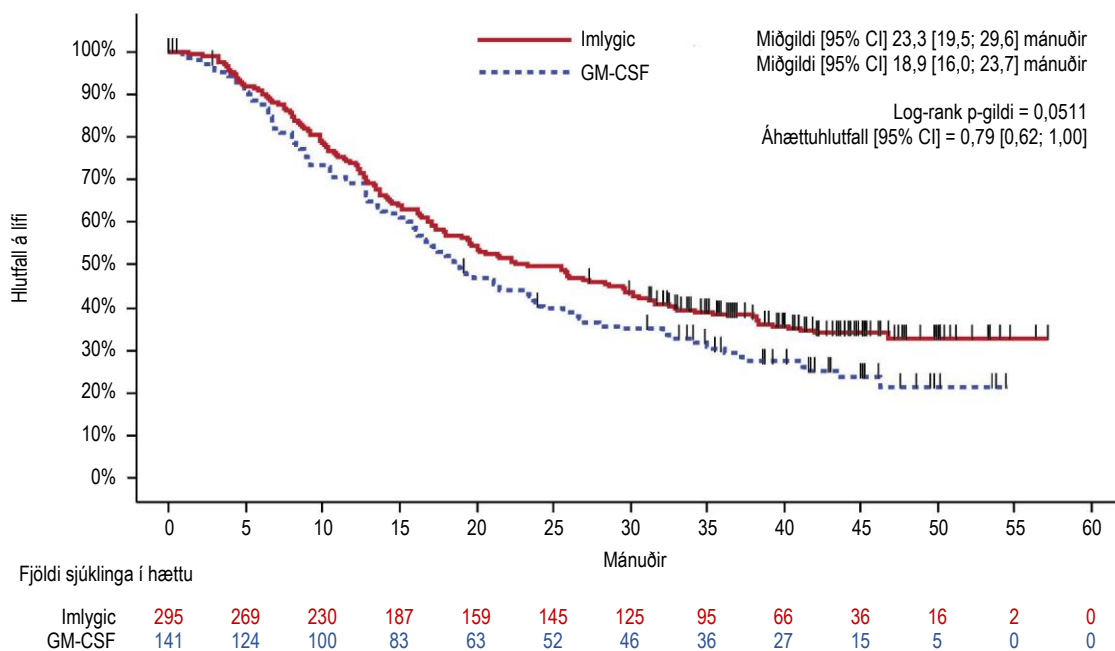
**Tafla 4. Samantekt á niðurstöðum hjá þeim sem á að meðhöndla í Imlygic rannsókn 005/05**

	Endapunktur rannsóknar	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Varanlegt svörunarhlutfall	Aðal	16,3% (n = 48) (95% CI: 12,1; 20,5)	2,1% (n = 3) (95% CI: 0,0; 4,5)
		Líkindahlutfall 8,9; (95% CI: 2,7, 29,2) P < 0,0001	
Heildarsvörunarhlutfall (% CR, % PR)	Auka	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)
Heildarlífur	Auka	Miðgildi 23,3 (95% CI: 19,5; 29,6) mánuðir	Miðgildi 18,9 (95% CI: 16,0; 23,7) mánuðir
		HR: 0,79; (95% CI: 0,62, 1,00) p = 0,051	
Lengd svörunar (viðvarandi svörun við síðasta mat á æxli)	Auka	Ekki náð (Bil: > 0,0 til > 16,8 mánuðir)	Miðgildi 2,8 mánuðir (Bil: 1,2 til > 14,9 mánuðir)
		HR: 0,46; (95% CI: 0,35; 0,60)	
Tími fram að svörun (miðgildi)	Auka	4,1 mánuðir	3,7 mánuðir
Tími fram að meðferðarbresti (miðgildi)	Auka	8,2 mánuðir (95% CI: 6,5; 9,9)	2,9 mánuðir (95% CI: 2,8; 4,0)
		HR: 0,42; (95% CI: 0,32; 0,54)	

Á meðal svarenda sem fengu meðferð með Imlygic stóð svörun hjá 56 (72%) enn yfir þegar frumgreiningin var gerð. Meðal svarenda upplifðu 42 (54%)  $\geq$  25% aukningu í heildarstærð vefjaskemmda sem voru til staðar og/eða fengu nýjar vefjaskemmdir áður en svörun kom að lokum fram.

Í greiningu þar sem altæk virkni Imlygic var metin höfðu 27 af 79 þátttakendum (34,2%)  $\geq$  50% heildarminnkun í vefjaskemmdum sem voru ekki í innnyflum og Imlygic var ekki dælt í, og 8 af 71 sjúklingi (11,3%) voru með  $\geq$  50% heildarminnkun í vefjaskemmdum í innnyflum sem Imlygic var ekki dælt í.

**Mynd 4. Kaplan-Meier graf – heildarlífur (þeir sem átti að meðhöndla)**



Lóðrétt strik | táknar sjúklingur fjarlægður úr rannsókn.

GRH02678v1

Enginn heildarmunur var á öryggi og verkun milli aldraðra ( $\geq 65$  ára) og yngri, fullorðinna sjúklinga.

### Könnunarundirhópar

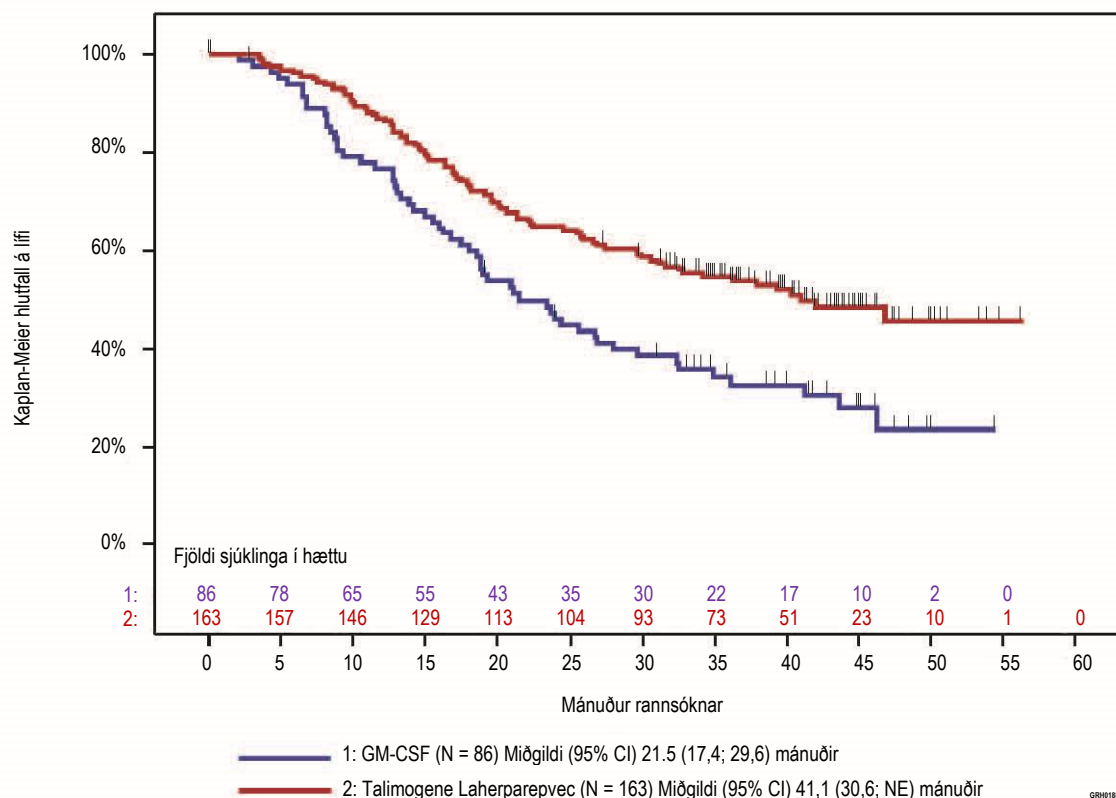
Greiningar á könnunarundirhópum á varanlegu svörunarhlutfalli og heildarlifun eftir stigi sjúkdóms (sjá mynd 5 og töflu 5) voru einnig gerðar. Þó að lykilrannsóknin hafi ekki verið nógu öflug til að meta virkni í þessum undirhópum, var ávinningur Imlygic meðferðar meðal sjúklinga sem voru ekki með sjúkdóm í innyflum meiri en hjá þeim sem voru með sjúkdóm sem var lengra genginn.

**Tafla 5. Samantekt á niðurstöðum könnunarundirhópagreininga úr Imlygic rannsókn 005/05**

	DRR, (%)		ORR, (%)		OS (áhættuhlutfall)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic samanborið við GM-CSF
Stig <sup>§</sup> IIB/IIIC/ stigi IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57, (95% CI: 0,40; 0,80);
Stig <sup>§</sup> 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);

<sup>§</sup> American Joint Committee on Cancer (AJCC) greining 6. útgáfa.

**Mynd 5. Kaplan-Meier mat á heildarlifun eftir slembiröðuðum rannsóknahópum eftir sjúkdómsstigi IIB/IIIC/ stigi IVM1a (greining á könnunarundirhópum)**



Lóðrétt strik tákna sjúklingur fjarlægður úr rannsókn |  
NE = ekki hægt að meta.

Þar sem rannsóknin var hönnuð til könnunar og út frá upplýsingum sem liggja fyrir að svo stöddu hefur engu að síður ekki verið sýnt fram á að Imlygic tengist áhrifum á heildarlífun.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Imlygic hjá einum eða fleiri undirhópum barna með sortuæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Talimogen laherparepvec er erfðabreytt HSV-1 veira sem er fær um að afrita sig. Því ráðast lyfjahvörf og dreifing í líkamanum af staðsetningu inndælingar í vefjaskemmd, æxlissértækri afritun og losun úr æxlisvef.

## Frásög

Frumuupptaka talimogen laherparepvecs á sér stað um HSV-1 viðtaka á æxlum og frumum sem ekki eru æxlisfrumur eftir staðbundna inndælingu í æxli. Þar sem talimogen laherparepvec er dælt inn í æxli og afritast innan æxlis hefur aðgengi og altæk þéttni talimogen laherparepvecs ekki forspárgildi fyrir verkun lyfsins og hefur því ekki verið metið.

## Umbrot/brotthvarf

Talimogen laherparepvec er hreinsað út með almennum varnarverkunarmáta hýsilsins (t.d. sjálfsát, sérhæft varnarsvar). Talimogen laherparepvec er brotið niður með dæmigerðum innrænum próteinum og með efnasundrun DNA. Eins og á við um aðrar villigerðar HSV-1 sýkingar getur dulið safn af talimogen laherparepvec DNA verið til staðar í taugafrumum sem liggja að inndælingarstaðnum, því er ekki hægt að útiloka að duldar talimogen laherparepvec sýkingar komi fram.

## Dreifing í líkamanum og dreifing veiru (útskilnaður/seyting)

Talimogen laherparepvec DNA var magngreint með mjög næmri og sértækri qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction) greiningu sem er ekki víst að hafi fylgni við hættu á smitnæmi veiru. Talimogen laherparepvec var einnig magngreint í sýnum úr völdum sjúklingum í klínískum rannsóknum með mælingu á smitnæmi veiru á inndælingarstað og í sumum tilfellum hugsanlegum herpesvefjaskemmdum.

## *Klínísk dreifing í líkamanum, brotthvarf og dreifing veira*

Dreifing talimogen laherparepvecs í líkamanum og veirudreifing talimogen laherparepvecs sem er gefið í vefjaskemmd var rannsökuð í klínískri rannsókn þar sem talimogen laherparepvec DNA var mælt í blóði, þvagi, á stungustað, ytra byrði loftþéttra umbúða, slímhúð í munni, raufar- og kynfærasvæði og þar sem var grunur um vefjaskemmdir vegna herpessýkingar. Sextíu sjúklingar með sortuæxli fengu Imlygic inndælingu í vefjaskemmd í sama skammti og skammtaáætlun og í klínískri rannsókn 005/05 (sjá kafla 5.1). Sýnum úr loftþéttum umbúðum var safnað meðan á meðferðinni stóð. Blóð- og þvagsýnum var safnað meðan á meðferðinni stóð og í allt að 30 daga eftir að henni var lokið. Sýnum af stungustað, úr slímhúð í munni og raufar- og kynfærasvæði var safnað meðan á meðferðinni stóð og í allt að 60 daga eftir að henni var lokið. Sýnum þar sem var grunur um vefjaskemmdir vegna herpessýkingar var safnað hvenær sem sjúklingur fékk vefjaskemmdir sem grunur var um að væru vegna herpessýkingar. Ef qPCR greining fyrir talimogen laherparepvec DNA var jákvæð, var einnig gerð TCID<sub>50</sub> mæling á smitnæmi veiru. Hjá þeim 60 sjúklingum sem fengu meðferð, benda gögnin til þess að talimogen laherparepvec DNA hafi verið til staðar á öllum stöðum meðan á rannsókninni stóð (sjá töflu 6).

**Tafla 6. Sjúklingar með greinanlegt DNA meðan á meðferð stóð**

Líkamsvessi/staður	Sjúklingar með greinanlegt DNA meðan á meðferð stóð (n = 60)
Blóð	59 (98%)
Þvag	19 (32%)
Stungustaður	60 (100%)
Ytra byrði loftþéttra umbúða	48 (80%)
Slímhúð í munni	8 (13%)
Raufar- og kynfærasvæði	5 (19%) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Fyrir raufar- og kynfærasvæði voru 26 sjúklingar prófaðir fyrir Imlygic DNA.

Hlutfall sýna og einstaklinga með talimogen laherparepvec DNA var hæst í 2. meðferðarlotu fyrir blóð, þvag, stungustað og loftþéttar umbúðir; hæst í 1. meðferðarlotu fyrir slímhúð í munni; og hæst í 1. og 2. meðferðarlotu fyrir raufar- og kynfærasvæði. Meðal sjúklinga með greinanlegt talimogen laherparepvec DNA í blóði, þvagi, slímhúð í munni og raufar- og kynfærasvæði voru engin sýni með greinanlegt talimogen laherparepvec DNA 30 dögum eftir að meðferð var lokið. Fyrir sjúklinga með greinanlegt DNA í vefjaskemmdum sem lyfinu var dælt í voru engin sýni með greinanlegt talimogen laherparepvec DNA 60 dögum eftir að meðferð var lokið.

Á heildina litið voru 3 af 19 sjúklingum með vefjaskemmdir sem grunur var um að væru vegna herpessýkingar með talimogen laherparepvec DNA til staðar á hverjum tíma meðan á rannsókninni stóð. Veiruvirkni var mæld í sýnum sem sýndu jákvæða svörun fyrir talimogen laherparepvec DNA úr stungustað, loftþéttum umbúðum, slímhúð í munni, raufar- og kynfærasvæði og þar sem var grunur um vefjaskemmdir vegna herpessýkingar. Engin veiruvirkni greindist í sýnum úr loftþéttum umbúðum, slímhúð í munni, raufar- og kynfærasvæði og þar sem var grunur um vefjaskemmdir vegna herpessýkingar. Smitandi talimogen laherparepvec veira greindist á stungustað hjá 7 (11%) sjúklingum á mismunandi tímápunktum í rannsókninni; engin sýni voru jákvæð fyrir veirusmiti eftir 2. lotu eða í lok meðferðar.

#### Lyfjahlvörf hjá sérstökum hópum

Engar rannsóknir á lyfjahlvörfum talimogen laherparepvecs hafa verið gerðar hjá sérstökum hópum.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Stakir eða endurteknir skammtar af talimogen laherparepveci, allt að  $4 \times 10^8$  PFU/kg eða  $10^7$  PFU/skammt (60-faldur ráðlagður klínískur skammtur) sem gefið var undir húð, í bláæð eða dælt í æxli þoldust vel í músum, rottum og hundum með eðlilegt ónæmiskerfi. Engin taugameinafræðileg atvik eða aukaverkanir á taugakerfi komu fram. Í *in vivo* rannsókn á inndælingu í heila var talimogen laherparepvec 10.000-falt minna taugameinvirkt en villigerðar HSV-1 skammtur sem leiðir af sér dauða í 50% tilfella hjá músum.

Talimogen laherparepvec var dælt í mismunandi ósamgena æxli í skömmtum allt að  $2 \times 10^8$  PFU/kg (30-faldur ráðlagður hámarksskammtur) hjá ónæmisskertum músum (nude (án hóstarkirtils) og SCID). Banvæn altæk veirusýking kom fram hjá allt að 20% nude músum (fyrst og fremst með ófullnægjandi T eítílfrumusvörun) og hjá 100% af SCID músum (sem skortir bæðir T og B eítílfrumur).

Í rannsóknunum kom banvæn dreifð veirusýking fram hjá 14% nude músa eftir meðferð með talimogen laherparepvec í skömmtum sem eru 10 til 100-falt stærri en skammtar sem voru 100% banvænir með villigerðar HSV-1.



## Stökkbreytandi áhrif

Möguleg eiturverkun talimogen laherparepvecs á erfðafni hefur ekki verið metin í langtímarannsóknum á dýrum eða mönnum. Þar sem villigerðar HSV-1 fellur ekki inn í genamengi hýsilsins er hættu á stökkbreytandi áhrifum talimogen laherparepvecs hverfandi.

## Krabbameinsvaldandi áhrif

Möguleg krabbameinsvaldandi áhrif talimogen laherparepvecs hafa ekki verið metin í langtímarannsóknum á dýrum eða mönnum. Samt sem áður benda þau gögn sem liggja fyrir um talimogen laherparepvec og villigerðar HSV-1 ekki til hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum.

## Eiturverkanir á æxlun og þroska

Engin áhrif komu fram á æxlunarvef hjá karl- og kvenkynsmúsum eftir meðferð með skömmtum allt að  $4 \times 10^8$  PFU/kg (60-falt hærri, miðað við PFU/kg, samanborið við klínískan hámarksskammt). Engin áhrif á þroska fósturvísis/fósturs komu fram þegar talimogen laherparepvec var gefið í skömmtum allt að  $4 \times 10^8$  (400 milljón) PFU/kg (60-falt hærri, miðað við PFU/kg, samanborið við klínískan hámarksskammt) meðan líffæramyndun átti sér stað hjá músum með fangi. Hverfandi magn ( $< 0,001\%$  af magni í blóði móður) talimogen laherparepvec DNA fannst í blóði fósturs.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Tvínatríumfosfat tvíhýdrat  
Natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat  
Natríumklóríð  
Myo-inosítól  
Sorbitól (E420)  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

#### Óopnað hettuglas

5 ár.

#### Undirbúningur og geymsla fyrir gjöf

Eftir að Imlygic hefur verið þítt skal nota lyfið eins fljótt og hægt er.

Imlygic sem búið er að þíða er stöðugt við hitastig frá 2°C til allt að 25°C varið ljósi í upprunalegu hettuglasi, sprautu, eða í upprunalegu hettuglasi og þar á eftir í sprautu. Ekki skal fara framyfir geymslutíma sem tilgreindir eru í töflu 7 og töflu 8.

Ef Imlygic sem búið er að þíða er geymt í upprunalegu hettuglasi og þar á eftir í sprautu:

- Halda skal sama hitastigsbili meðan lyfið er geymt fram að lyfjagjöf.
- Geymslutíminn í sprautunni við umhverfishita allt að 25°C má ekki vera lengri en 2 klst. fyrir  $10^6$  (1 milljón) PFU/ml og 4 klst. fyrir  $10^8$  (100 milljónir) PFU/ml (sjá töflu 7).

- Heildar uppsafnaður geymslutími (geymslutími í hettuglasi plús geymslutími í sprautu) má ekki vera lengri en tilgreint er í töflu 8.

Ekki má frysta Imlygic aftur eftir að það hefur verið þítt. Fargið öllu þíddu Imlygic sem hefur verið geymt í hettuglasinu eða sprautunni lengur en uppgefinn tíma hér fyrir neðan.

**Tafla 7. Heildargeymslutími fyrir Imlygic í sprautu sem búið er að þíða**

	<b>10<sup>6</sup> (1 milljón) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 milljónir) PFU/ml</b>
<b>2°C til 8°C</b>	8 klst.	8 klst.
<b>allt að 25°C</b>	2 klst.	4 klst.

**Tafla 8. Heildar uppsafnaður geymslutími (geymslutími í hettuglasi plús geymslutími í sprautu) fyrir Imlygic sem búið er að þíða**

	<b>10<sup>6</sup> (1 milljón) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 milljónir) PFU/ml</b>
<b>2°C til 8°C</b>	24 klst.	1 vika (7 dagar)
<b>allt að 25°C</b>	12 klst.	24 klst.

#### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í frysti (-90°C til -70°C).

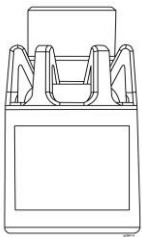
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymslukilyrði eftir að lyfið hefur verið þítt, sjá kafla 6.3.

#### 6.5 Gerð íláts og innihald

Imlygic fæst sem einn ml af lausn í hettuglasi (hringlaga ólefínþólýmer plastresín) með tappa (klóróbútýlelastómer) og innsigli (ál) með smelluloki (pólýprópýlen) í tveimur pakkningagerðum:

**Mynd 6. Einnota hettuglas sem komið hefur verið fyrir í glærri copolyester plasthlíf sem ekki er hægt að fjarlægja.**



EÐA

**Mynd 7. Einnota hettuglas án glærrar plasthlífar**



Lok hettuglassins er litakóðað: 10<sup>6</sup> (1 milljón) PFU/ml er ljósgrænt og 10<sup>8</sup> (100 milljónir) PFU/ml er kóngablátt.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

### Imlygic hettuglös sem er verið að þíða

- Fyrir notkun skal þíða Imlygic hettuglös við stofuhita (20°C til 25°C) þar til Imlygic er orðið að vökva. Búast má við að það taki 30 til 70 mínútur að þíða hettuglösina alveg, eftir því hver stofuhitinn er. Snúið varlega. Hristið EKKI.
- Þíða skal hettuglös og geyma í upprunalegri öskju fram að lyfjagjöf til að verja gegn ljósi.

### Meðhöndlun og gjöf

Fylgið staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun og gjöf, persónulegan hlífðarbúnað, leka fyrir slysi og förgun úrgangs.

- Klæðist hlífðarsloppi eða rannsóknarstofusloppi, hlífðargleraugum eða andlitshlíf og hönskum á meðan Imlygic er undirbúið og gefið. Hyljið opin sár fyrir gjöf. Forðist snertingu við húð, augu og slímhimnur.
- Eftir gjöf skal skipta um hanska áður en loftþéttar umbúðir eru settar á vefjaskemmdina sem dælt var í. Þurrkið ytra byrði loftþéttu umbúðanna með sprittþurrku. Mælt er með því að hafa inndælingarstaði alltaf hulda með loftþéttum og vatnsheldum umbúðum ef mögulegt er. Til að lágmarka hættu á veirusmiti skulu sjúklingar hafa inndælingarstaði hulda í a.m.k. 8 sólarhringa frá síðustu meðferð eða lengur ef vætlar eða seytlar úr inndælingarstaðnum. Ráðleggið sjúklingunum að setja umbúðir á eins og heilbrigðisstarfsmaður hefur mælt fyrir um og að skipta um umbúðir ef þær detta af.
- Fargið öllum efnum sem hafa komist í snertingu við Imlygic (t.d. hettuglös, sprautur, nálar, bómull eða grisja) samkvæmt staðbundnu verklagi.

### Útsetning fyrir slysi

- Ef útsetning fyrir Imlygic verður fyrir slysi (t.d. ef slettist í augu eða slímhúð) á meðan lyfið er undirbúið eða gefið, skal skola með hreinu vatni í a.m.k. 15 mínútur. Ef lyfið kemst í snertingu við opna húð eða með nálastungu, skal hreinsa svæðið sem um ræðir vandlega með sápu og vatni og/eða sótthreinsiefni.
- Meðhöndlið alla leka Imlygic með veirueyðandi efni og efni sem gleypir í sig.
- Ráðleggið sjúklingum að setja notaðar sáraumbúðir og áhöld notuð við hreinsun í innsiglaðan plastpoka þar sem það getur hugsanlega verið mengað, og farga pokanum með heimilissorpi.

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. desember 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. nóvember 2020

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

BioVex Inc. - dótturfélag Amgen, Inc.  
34 Commerce Way  
Woburn  
Massachusetts  
01801  
Bandaríkin

IDT Biologika GmbH  
Am Pharmapark  
Dessau-Rosslau  
Sachsen-Anhalt 06861  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Imlygic er markaðssett verða markaðsleyfishafi og Lyfjastofnun að komast að samkomulagi um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar ásamt dreifingaráætlun þ.m.t. samskiptamiðlun, dreifingarfyrirkomulag og aðra þætti áætlunarinnar.

Tilgangur fræðsluáætlunarinnar er að upplýsa um mikilvæga áhættuþætti sem eru tengdir Imlygic:

- Herpessýkingar sem koma fram um allan líkamann (dreifð herpessýking) hjá ónæmisbældum einstaklingum (sjúklingar með meðfæddan eða áunninn frumubundinn og/eða vessabundinn ónæmisbrest, þ.e. HIV/alnæmi, hvítblæði, eitlaæxli, venjulegan, breytilegan ónæmisbrest eða sem þurfa langvarandi háskammta sterameðferð eða önnur ónæmisbælandi lyf).
- Útsetning heilbrigðisstarfsmanna fyrir Imlygic fyrir slysi.
- Dreifing Imlygic til nákominna aðila eða heilbrigðisstarfsmanna eftir snertingu við vefjaskemmdir sem var sprautað í eða líkamsvökva.
- Herpessýkingar með einkennum vegna dulinnar sýkingar og endurvirkjunar Imlygic eða herpes (villigerðar HSV-1) hjá sjúklingum.
- Sjúklingar með veiklað ónæmiskerfi (ónæmisbældir sjúklingar) sem fá meðferð með Imlygic og eru með samhliða sýkingar.
- Samsetning með öðrum meðferðum eins og krabbameinslyfjameðferð eða ónæmisbælandi lyfjum.
- Þungaðar konur og konur með barn á brjósti.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Imlygic er markaðssett fái allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem vænta má að ávísi, afhendi og noti Imlygic aðgang að/afhent eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Upplýsingapakka fyrir sjúklinga

**Fræðsluefni fyrir lækna** skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfsins
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Öryggiskort fyrir sjúkling.
- **Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk** skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:
  - Upplýsingar um hættu á herpessýkingu hjá sjúklingum sem fá meðferð með Imlygic
  - Upplýsingar um hættu á dreifðri herpessýkingu hjá ónæmisbældum einstaklingum sem fá meðferð með Imlygic
  - Ráðleggingar vegna útsetningar heilbrigðisstarfsmanna fyrir Imlygic fyrir slysi
  - Alltaf skal klæðast hlífðarsloppi, öryggisgleraugum og hönskum við undirbúning eða gjöf Imlygic
  - Fordæst snertingu við húð, augu, slímhúð og beina snertingu án hanska við vefjaskemmdir sem dælt hefur verið í eða líkamsvökva meðhöndlaðra sjúklinga
  - Leiðbeiningar um skyndihjálp eftir útsetningu fyrir slysi
  - Ónæmisbældir eða þungaðir heilbrigðisstarfsmenn eiga ekki að undirbúa og gefa Imlygic
  - Ráðleggingar vegna smitunar Imlygic frá sjúklingi til náinna aðila eða heilbrigðisstarfsmanna fyrir slysi
  - Leiðbeiningar um hvernig skuli haga sér eftir gjöf/smitun fyrir slysi og hvernig og hve oft þurfi að skipta um umbúðir og hverjir eigi ekki að skipta um umbúðir

- Leiðbeiningar til að lágmarka hættu á útsetningu nákominna aðila fyrir blóði og líkamsvessum meðan á Imlygic meðferð stendur og í 30 daga eftir síðustu gjöf Imlygic. Forðast skal eftirfarandi:
  - Kynmök án latexverju
  - Kossa ef annar aðilinn er með opin sár í munni
  - Sameiginlega notkun hnífapara, leirtaus og drykkjaríláta
  - Sameiginlega notkun nála, rakvélablaða og tannbursta
- Viðunandi förgun og eyðing úrgangs í samræmi við leiðbeiningar um förgun hættulegs lífræns úrgangs
- Upplýsingar um notkun Imlygic á meðgöngu
- Leiðbeiningar um hvernig takast skuli á við hugsanlegar aukaverkanir, þ.m.t. að gefa upp lotunúmer þegar aukaverkanir eru tilkynntar.
- **Öryggiskort fyrir sjúkling** skal innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:
  - Viðvörðun til heilbrigðisstarfsmanna sem meðhöndla sjúklinginn á einhverjum tímapunkti, þ.m.t. í bráðatilfellum, um að sjúklingurinn noti Imlygic
  - Upplýsingar um hvernig hafa megi samband við lækinn sem ávísaði Imlygic
  - Upplýsingar um upphafsdag Imlygic meðferðar, lotunúmer, dagsetningu lyfjagjafar, framleiðanda og markaðsleyfishafa
  - Upplýsingar um herpesvefjaskemmdir.
- Upplýsingapakki fyrir sjúklinga skal innihalda:
  - Fylgiseðil
  - Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila og nákomna aðila.
- **Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila og nákomna aðila** skal innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:
  - Lýsingu á mikilvægum áhættuþáttum sem eru tengdir notkun Imlygic
  - Leiðbeiningar um hvernig skuli haga sér eftir gjöf og hvernig og hve oft þurfi að skipta um umbúðir og hverjir eigi ekki að skipta um umbúðir
  - Upplýsingar um einkenni og vísbendingar um hættu á herpessýkingu
  - Upplýsingar um notkun Imlygic á meðgöngu
  - Ráðleggingar vegna smitunar Imlygic frá sjúklingi til nánna aðila eða heilbrigðisstarfsmanna fyrir slysi
  - Leiðbeiningar til að lágmarka hættu á útsetningu nákominna aðila fyrir blóði og líkamsvessum meðan á Imlygic meðferð stendur og í 30 daga eftir síðustu gjöf Imlygic. Forðast skal eftirfarandi:
    - Kynmök án latexverju
    - Kossa ef annar aðilinn er með opin sár í munni
    - Sameiginlega notkun hnífapara, leirtaus og drykkjaríláta
    - Sameiginlega notkun nála, rakvélablaða og tannbursta
  - Viðunandi förgun og eyðing úrgangs í samræmi við leiðbeiningar um förgun hættulegs lífræns úrgangs
  - Leiðbeiningar um hvað skuli gera eftir smitun fyrir slysi

Með dreifingaráætluninni er ætlunin að fylgjast með birgðakeðju lyfsins til að tryggja að farið sé eftir kröfum um geymslu í kæli og að hafa eftirlit með dreifingu Imlygic til fullgildra aðila og til sjúklings.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Imlygic er markaðssett sé kerfi sem ætlað er að fylgjast með dreifingu Imlygic umfram það eftirlit sem tryggt er með hefðbundnum aðgerðum til að lágmarka áhættu. Eftirfarandi skilyrði verða að vera uppfyllt áður en lyfinu er dreift:

- Heilbrigðisstarfsmenn sem hafa hlotið fullnægjandi þjálfun og reynslu til að lágmarka hættu á að fram komi tilgreindar aukaverkanir hjá sjúklingum, heilbrigðisstarfsmönnum og aðilum nákomnum sjúklingunum
- Heilbrigðisstarfsmenn og aðstoðarfólk sem hefur verið þjálfað varðandi örugga og viðeigandi geymslu, meðhöndlun og gjöf Imlygic, sem og klínískri eftirfylgni sjúklinga sem hafa fengið meðferð með Imlygic



- Afhenda skal sjúklingum sérstakar öryggisupplýsingar og koma á framfæri mikilvægi þess að deila upplýsingunum með fjölskyldu og umönnunaraðilum
- Þjálfaðir heilbrigðisstarfsmenn skulu skrá lotunúmer fyrir allar inndælingar í sjúkraskrá sjúklings og í öryggiskort sjúklingsins og gefa upplýsingar um lotunúmerið þegar tilkynnt er um aukaverkanir.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Imlygic  $10^6$  skellumyndandi einingar (PFU)/ml stungulyf, lausn talimogen laherparepvec

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1 ml af  $1 \times 10^6$  (1 milljón) skellumyndandi einingum (PFU) af talimogen laherparepveci.

### 3. HJÁLPAREFNI

Tvínatríumfosfat tvíhýdrat, natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat, natríumklóríð, myo-inosítól, sorbitól (E420), vatn fyrir stungulyf.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vefjaskemmd.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í frysti við  $-90^{\circ}\text{C}$  til  $-70^{\circ}\text{C}$ .

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur.  
Farga verður öllum lyfjaleifum í samræmi við staðbundnar reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1064/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Imlygic 10<sup>6</sup> PFU/ml stungulyf  
talimogene laherparepvec  
Til notkunar í vefjaskemmd

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 ml

**6. ANNAÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Imlygic  $10^8$  skellumyndandi einingar (PFU)/ml stungulyf, lausn talimogen laherparepvec

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1 ml af  $1 \times 10^8$  (100 milljónir) skellumyndandi einingum (PFU) af talimogen laherparepveci.

### 3. HJÁLPAREFNI

Tvínatríumfosfat tvíhýdrat, natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat, natríumklóríð, myo-inosítól, sorbitól (E420), vatn fyrir stungulyf.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vefjaskemmd.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í frysti við  $-90^{\circ}\text{C}$  til  $-70^{\circ}\text{C}$ .

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur.  
Farga verður öllum lyfjaleifum í samræmi við staðbundnar reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/15/1064/002

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Imlygic 10<sup>8</sup> PFU/ml stungulyf  
talimogene laherparepvec  
Til notkunar í vefjaskemmd

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Imlygic 10<sup>6</sup> skellumyndandi einingar (plaque forming units, PFU)/ml stungulyf, lausn**  
**Imlygic 10<sup>8</sup> skellumyndandi einingar (plaque forming units, PFU)/ml stungulyf, lausn**  
talimogen laherparepvec

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Læknirinn þinn mun láta þig fá öryggiskort fyrir sjúkling. Lestu það vandlega og farðu eftir leiðbeiningunum á því.
- Framvísaðu alltaf öryggiskortinu til læknis eða hjúkrunarfræðings þegar þú ferð til þeirra eða ef þú ferð á sjúkrahús.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Imlygic og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Imlygic og meðan á meðferð stendur
3. Hvernig Imlygic er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Imlygic
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Imlygic og við hverju það er notað**

Imlygic er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með tegund af húðkrabbameini sem kallast sortuæxli sem hefur dreifst í húðinni eða í eitla, þegar skurðaðgerð er ekki möguleg.

Virka efnið í Imlygic er talimogen laherparepvec. Það er veiklað form herpesveiru (HSV-1), sem er almennt kölluð frunsuveira. Til að útbúa Imlygic úr HSV-1 hefur veirunni verið breytt þannig að hún afritar sig á áhrifaríkari hátt í æxlum heldur en í venjulegum frumum. Þetta leiðir til þess að sýktar krabbameinsfrumur eyðileggjast. Lyfið verkar einnig með því að hjálpa ónæmiskerfinu að þekkja og eyðileggja æxli í líkamanum.

### **2. Áður en byrjað er að nota Imlygic og meðan á meðferð stendur**

**Þú munt ekki fá Imlygic:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir talimogen laherparepveci eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef læknirinn hefur sagt þér að þú sért með verulega veiklað ónæmiskerfi.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

### Lífshættuleg herpessýking

Lífshættulegar herpessýkingar þar á meðal sýkingar sem dreifast til líkamshluta sem eru langt frá inndælingarstað (dreifð herpessýking) geta komið fram. Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð ný

einkenni eða ef einkenni versna. Láttu lækinn vita ef þú ert með eða hefur einhvern tímenn verið með veiklað ónæmiskerfi, ef þú ert með HIV-sýkingu/alnæmi, krabbamein í blóði eða beinmerg eða ef þú notar stera eða önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, vegna þess að þú getur verið í aukinni hættu á að fá lífshættulega herpesýkingu.

### Útbreiðsla Imlygic hjá þér eða til annarra fyrir slysi

Imlygic getur dreifst til annarra svæða líkamans eða til annarra við beina snertingu við líkamsvökva eða inndælingarstaði.

Til að forðast að Imlygic dreifist til annarra svæða líkamans eða til þeirra sem þú ert í nánú samneyti við (heimilisfólk, umönnunaraðilar, bólfélagar eða aðili sem deilir rúmi með þér) skaltu gera eftirfarandi:

- Forðast beina snertingu inndælingarstaðar eða líkamsvökva (t.d. blóð og þvag) og nákominna aðila (t.d. skal nota latexverjur við kynmök, forðast kossa ef annar hvor aðili er með opið sár í munni) á meðan meðferð með lyfinu stendur og í allt að 30 daga eftir síðasta skammt.
- Forðast að snerta eða klóra inndælingarstaði.
- Hyljið alltaf inndælingarstaði með loftþéttum og vatnsheldum umbúðum. Komið umbúðunum fyrir samkvæmt leiðbeiningum frá lækni eða hjúkrunarfræðingi. Ef umbúðirnar losna eða detta af skal tafarlaust setja nýjar umbúðir í staðinn.
- Allar notaðar sáraumbúðir og efni og áhöld notuð við hreinsun skal setja í innsiglaðan plastpoka og fleygja með heimilissorpi.

Þú skalt segja þeim sem þú ert í nánú samneyti við að:

- Forðast beina snertingu við líkamsvökva þína eða inndælingarstaði.
- Nota hanska við að skipta um umbúðir hjá þér.

Ef þeir sem þú ert í nánú samneyti við verða útsettir fyrir Imlygic fyrir slysi á tafarlaust að hreinsa það svæði á líkamanum sem um ræðir með sápu og vatni og/eða sótthreinsiefni. Ef vísbendingar eða einkenni herpesýkingar kemur fram skaltu biðja þá um að hafa samband við lækni. Ef grunur er um vefjaskemmdir vegna herpesýkingar (blöðrur eða sár) eiga sjúklingar eða þeir sem eru í nánú snertingu við þá kost á eftirfylgnirannsókn hjá markaðsleyfishafa til að greina sýkinguna frekar. Þú skalt ræða þetta við heilbrigðisstarfsmann.

### Konur á meðgöngu eða einstaklingar með bælt ónæmiskerfi og nýburar sem þú ert í nánú snertingu við

Tryggið að ófrískar konur eða þeir sem eru með bælt ónæmiskerfi snerti ekki inndælingarstaðinn, notaðar umbúðir eða efni og áhöld notuð við hreinsun. Haldið notuðum umbúðum og efnum og áhöldum notuðum við hreinsun frá nýburum.

### Herpesýking

Frunsur eða alvarlegri herpesýking getur komið fram við eða eftir meðferð með Imlygic.

Vísbendingar og einkenni sem tengjast meðferð með Imlygic getur verið eins og fyrir herpesýkingar, og eru meðal annars, en takmarkast ekki við, verkur, brunatilfinning eða stingir í blöðru umhverfis munn, kynfæri, á fingrum eða eyrum, augnverkur, ljósnæmi, útferð úr augum eða þokusýn, máttleysi í hand- eða fótleggjum, mikil syfja og ringlun. Ef þú hefur þessi einkenni eða einhver ný einkenni skaltu fylgja hefðbundnum hreinlætisvenjum til að fyrirbyggja að veirusmit berist til annarra. Ef grunur er um vefjaskemmdir vegna herpesýkingar (blöðrur eða sár) eiga sjúklingar eða þeir sem eru í nánú snertingu við þá kost á eftirfylgnirannsókn hjá markaðsleyfishafa til að greina sýkinguna frekar. Þú skalt ræða þetta við heilbrigðisstarfsmann.

### Sýking og seinkuð græðsla (bati) á inndælingarstað

Imlygic getur valdið sýkingu á inndælingarstað. Vísbendingar og einkenni sýkingar eru verkur, roði, hiti, bólga, útferð eða sár, hiti og kuldahrollur. Það getur verið að stungusvæðið sé lengur að gróa en venjulega. Þú skalt láta lækinn vita ef þú tekur eftir einhverjum af þessum einkennum.

### Sjálfsnæmisviðbrögð

Imlygic getur valdið sjálfsnæmisviðbrögðum (ýkt viðbrögð ónæmiskerfis líkamans). Hjá nokkrum sem nota lyfið hefur komið fram bólga í nýrum (nýrnahnoðrabólga), þrenging eða stífla í blóðæðum (æðabólga), bólga í lungum (lungnabólga), versnun húðflögnunar (sóri) og svæði á líkamanum án nokkurs litar (skjallblettur). Upplýsið lækinn ef saga er um sjálfsnæmissjúkdóm.

### Plasmafrumuæxli

Imlygic getur orðið til þess að krabbameinslík hvít blóðkorn safnist saman við eða nálægt inndælingarstaðnum (plasmafrumuæxli). Upplýsið lækinn ef saga er um krabbamein í blóði þ.m.t. mergæxli.

### Öndunarerfiðleikar

Ef þú ert með æxli í hálsi getur verið að lækirinn segi að þú getir fundið fyrir þrengingu í öndunarvegi meðan þú færð meðferð.

### Sjúklingar sem hafa ekki áður fengið herpessýkingu

Ef þú hefur aldrei áður fengið herpessýkingu geta verið meiri líkur á að þú fái hita, kuldahroll og flensulík veikindi meðan fyrstu 6 meðferðirnar standa yfir.

### **Börn og unglingar**

Ekki er mælt með notkun Imlygic hjá börnum og unglungum þar sem áhrif lyfsins hjá þeim sem eru yngri en 18 ára eru ekki þekkt.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Imlygic**

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. acyclovir sem er notað til að meðhöndla eða fyrirbyggja herpessýkingar. Acyclovir og önnur veiruhamlandi meðferð getur dregið úr verkun Imlygic.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Leitið ráða hjá læknum ef:

- þú telur að þú getir verið þunguð; eða
- þungun er fyrirhuguð.

Lækirinn ákveður hvort Imlygic henti þér.

Við meðgöngu eða brjóstgjöf skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Imlygic getur skaðað ófætt barn þitt.

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með Imlygic stendur. Talið við lækinn eða hjúkrunarfræðing um viðeigandi getnaðarvarnir.

Ekki er þekkt hvort Imlygic berist í brjóstamjólk. Það er mikilvægt að láta lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða fyrirhugar brjóstgjöf. Hann hjálpar þér að ákveða hvort hætta skuli brjóstgjöf eða hætta notkun Imlygic, á grundvelli ávinnings brjóstgjafar fyrir barnið og ávinningi Imlygic fyrir þig.

## Akstur og notkun véla

Þegar þú færð meðferð með Imlygic getur þú upplifað einkenni eins og svima eða ringlun. Þetta getur skert getu þína til aksturs eða stjórnunar véla. Sýndu aðgát við akstur eða stjórnun véla þar til þú ert viss um að lyfið hafi ekki neikvæð áhrif á þig.

## Imlygic inniheldur natríum og sorbitól

Lyfið inniheldur 7,7 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 1 ml hettuglasi. Þetta jafngildir 0,4% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Lyfið inniheldur 20 mg sorbitól í hverju 1 ml hettuglasi.

## 3. Hvernig Imlygic er gefið

Lyfið er gefið á heilbrigðisstofnun undir eftirliti læknis. Ráðlagður upphafsskammtur er allt að 4 ml af Imlygic í styrkleikanum  $10^6$  (1 milljón) PFU/ml. Síðari skammtar verða allt að 4 ml af Imlygic í styrkleikanum  $10^8$  (100 milljónir) PFU/ml.

Læknirinn gefur lyfið með inndælingu beint í æxlið/æxlin með nál og sprautu. Önnur inndælingin verður gefin 3 vikum eftir fyrstu inndælinguna. Eftir það færðu inndælingu á 2 vikna fresti eins lengi og æxlið/æxlin eru til staðar.

Læknirinn ákveður hvaða æxli verður dælt í og ekki er víst að dælt verði í öll æxli. Æxlin sem þú hefur geta stækkað og ný æxli geta komið fram á meðan þú færð meðferð með Imlygic.

Þú getur gert ráð fyrir að fá meðferð með Imlygic í 6 mánuði eða lengur.

## Ef þú missir af skammti af Imlygic

Mikilvægt er að þú mætir í alla tímana til að fá lyfið. Ef þú missir af tíma skaltu spyrja lækninn hvenær þú fáið næsta skammt.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Með því að halda sárum hreinum og þekja með sáraumbúðum er hægt að hjálpa til við að koma í veg fyrir að sýkingar af völdum baktería (húðbeðsbólga) komi fram á inndælingarstað.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með Imlygic hefur orðið vart við flensulík einkenni, hita og kuldahroll. Þessi einkenni lagast venjulega innan 72 klst. frá meðferð.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem fá Imlygic:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Bólga í vef (bjúgur í útlimum)
- Höfuðverkur
- Hósti
- Uppköst, niðurgangur, hægðatregða, ógleði
- Verkir í vöðvum, sársaukafullir/bólgnir liðir (liðverkir), verkur í útlimum
- Flensulík veikindi, hiti, hrollur, þreyta, verkur
- Verkur, roði, blæðingar, þroti, bólga, seyti, útferð og hiti á inndælingarstað

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sýkingar vegna baktería (húðbeðsbólga), frunsa (herpes í munni)
- Verkur í æxli, sýking í æxli
- Þreyta, höfuðverkur, svimi og fölleitt útlit (lítill fjöldi rauðra blóðkorna - blóðleysi)
- Aukaverkanir sem tengjast ónæmiskerfi:
  - hiti, þreyta, þyngdartap, verkir í vöðvum og liðum (þrenging eða teppa í blóðæðum - æðabólga)
  - mæði, hósti, þreyta, lystartap, óviljandi þyngdartap (bólga í lungum - lungnabólga)
  - aukning fjölda húðsvæða sem eru þurr, rauð og þakin silfurlitu hreistri (versnun húðflögnunar - versnun sóra)
  - bleik- eða brúnleitt þvag, froða í þvagi, hár blóðþrýstingur, vökvasöfnun (bólga í nýrum - nýrnahnoðrabólga)
- Vessaþurrð
- Ringlun, kvíði, þunglyndi, svimi, svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- Verkur í eyra, hálsi, kvið, nára, baki og undir höndum
- Hraðari hjartsláttur í hvíld (hraðtaktur)
- Verkur, bólga, hiti og eymsli í fótlegg eða handlegg af völdum blóðtappa í bláæðum (segamyndun í djúpbláæðum), hár blóðþrýstingur, roði í andliti
- Mæði, sýkingar í efri öndunarvegi
- Óþægindi í kvið
- Svæði í húð án litar (skjallblettur), útbrot, húðbólga
- Almenn vanlíðan
- Þyngdartap
- Fylgikvillar vegna sára, seyting, mar, verkur vegna inngríps

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Sýking á skurðstað
- Æxli með krabbameinslíkum hvítum blóðkornum sem vex á eða við inndælingarstað (plasmafrumuæxli)
- Augnsýkingar vegna herpes (herpes glærubólga)
- Þrenging í öndunarvegi (teppa í öndunarvegi)
- Ofnæmisviðbrögð

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Imlygic

Imlygic er geymt á heilbrigðisstofnuninni.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið og flytjið frosið við -90°C til -70°C.

Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar frumur. Fylgja skal staðbundnum reglum.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Imlygic inniheldur

- Virka innihaldsefnið er talimogen laherparepvec. Hvert hettuglas inniheldur 1 ml af gefanlegu magni af Imlygic í skráðum styrkleika  $1 \times 10^6$  (1 milljón) skellumyndandi einingum (PFU)/ml eða  $1 \times 10^8$  (100 milljónir) PFU/ml.
- Önnur innihaldsefni eru tvínatriumfosfat tvíhýdrat, natriumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat, natriumklóríð, myo-inosítól, sorbitól (E420), vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2).

### Lýsing á útliti Imlygic og pakkningastærðir

Imlygic er tær til hálfagnsæ ( $10^6$  PFU/ml) eða hálfagnsæ til ógagnsæ lausn ( $10^8$  PFU/ml). Það er 1 ml af lausn án rotvarnarefna í einnota hettuglasi (hringlaga ólefínþólýmer plastresín) með tappa (klóróbútýlelastómer) og innsigli (ál) með smelluloki (pólýprópýlen).

Lok hettuglassins er litakóðað:  $10^6$  PFU/ml er ljósgrænt og  $10^8$  PFU/ml er kóngablátt.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

#### Markaðsleyfishafi

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

#### Framleiðandi

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

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

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Lietuva

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Magyarország

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

#### Malta

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



**Deutschland**  
Amgen GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**  
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

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

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

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

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

**Ireland**  
Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**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

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

**Norge**  
Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

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

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

**Portugal**  
Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**  
Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

**Sverige**  
Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:**

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur. Nota skal persónulegan hlífðarbúnað (t.d. slopp, hlífðargleraugu eða andlitsskjöld og hanska) þegar talimogen laherparepvec er undirbúið eða gefið.

Eftir gjöf skal skipta um hanska áður en loftþéttar umbúðir eru settar á vefjaskemmdina sem dælt var í. Þurrkið ytra byrði loftþétu umbúðanna með sprittþurrku. Mælt er með því að hafa inndælingarstaði alltaf hulda með loftþéttum og vatnsheldum umbúðum ef mögulegt er.

#### Imlygic hettuglös sem er verið að þíða

- Fyrir notkun skal þíða Imlygic hettuglös við stofuhita (20°C til 25°C) þar til Imlygic er orðið að vökva. Búast má við að það taki 30 til 70 mínútur að þíða hettuglösina alveg, eftir því hver stofuhitinn er. Snúið varlega. Hristið EKKI.
- Þíða skal hettuglös og geyma í upprunalegri öskju fram að lyfjagjöf til að verja gegn ljósi.

#### Eftir að lyfið hefur verið þítt

- Eftir að Imlygic hefur verið þítt skal nota lyfið eins fljótt og hægt er.
- Imlygic sem búið er að þíða er stöðugt við hitastig frá 2°C til allt að 25°C varið ljósi í upprunalegu hettuglasi, sprautu, eða í upprunalegu hettuglasi og þar á eftir í sprautu. Ekki skal fara fram yfir geymslutíma sem tilgreindir eru í töflu 1 og töflu 2.
- Ef Imlygic sem búið er að þíða er geymt í upprunalegu hettuglasi og þar á eftir í sprautu:
  - halda skal sama hitastigsbili meðan lyfið er geymt fram að lyfjagjöf.
  - geymslutíminn í sprautunni við umhverfishita allt að 25°C má ekki vera lengri en 2 klst. fyrir 10<sup>6</sup> (1 milljón) PFU/ml og 4 klst. fyrir 10<sup>8</sup> (100 milljónir) PFU/ml (sjá töflu 1).
  - heildar uppsafnaður geymslutími (geymslutími í hettuglasi plús geymslutími í sprautu) má ekki vera lengri en tilgreint er í töflu 2.
- Ekki má frysta Imlygic aftur eftir að það hefur verið þítt. Fargið öllu þíddu Imlygic sem hefur verið geymt í hettuglasinu eða sprautunni lengur en uppgefinn tíma hér fyrir neðan.

**Tafla 1. Heildargeymslutími fyrir Imlygic í sprautu sem búið er að þíða**

	<b>10<sup>6</sup> (1 milljón) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 milljónir) PFU/ml</b>
<b>2°C til 8°C</b>	8 klst.	8 klst.
<b>allt að 25°C</b>	2 klst.	4 klst.

**Tafla 2. Heildar uppsafnaður geymslutími (geymslutími í hettuglasi plús geymslutími í sprautu) fyrir Imlygic sem búið er að þíða**

	<b>10<sup>6</sup> (1 milljón) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 milljónir) PFU/ml</b>
<b>2°C til 8°C</b>	24 klst.	1 vika (7 dagar)
<b>allt að 25°C</b>	12 klst.	24 klst.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.