VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imlygic 10^6 plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Imlygic 10^8 plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

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

Talimogenlaherparepvek produseres i veroceller med rekombinant DNA-teknologi.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Imlygic 10^6 plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 1 ml administrasjonsvolum av Imlygic i en nominell konsentrasjon på 1×10^6 (1 million) plakkdannende enheter (PFU)/ml.

Imlygic 10^8 plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 1 ml administrasjonsvolum av Imlygic i en nominell konsentrasjon på 1×10^8 (100 millioner) plakkdannende enheter (PFU)/ml.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass på 1 ml inneholder 7,7 mg natrium og 20 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Imlygic 10^6 plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Klar til halvtransparent væske etter tining fra frossen tilstand.

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

Imlygic 10^8 plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Halvtransparent til opak væske etter tining fra frossen tilstand.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Pasienter som behandles med Imlygic må få utdelt pasientkortet og informeres om risikoene som er forbundet med behandlingen (se også pakningsvedlegget).

Dosering

Imlygic leveres i hetteglass på 1 ml til engangsbruk i to forskjellige konsentrasjoner:
- 10^6 (1 million) PFU/ml - Bare til innledende dose
- 10^8 (100 millioner) PFU/ml - Til alle påfølgende doser

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

Anbefalt doseringsplan er angitt i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalt doseringsplan

Behandlings-besøk	Behandlings-intervall	Maksimalt totalt injeksjons-volum	Dosekon-sentrasjoner	Prioritering av lesjoner som skal injiseres
Første	–	Opptil 4 ml	10^6 (1 million) PFU/ml	• Injiser den/de største lesjonen(e) først. • Prioriter injeksjon av gjenværende lesjoner basert på lesjonsstørrelse til maksimalt injeksjonsvolum er nådd.
Andre	3 uker etter innledende behandling	Opptil 4 ml	10^8 (100 millioner) PFU/ml	• Injiser først eventuelle nye lesjoner (lesjoner som har utviklet seg siden innledende behandling). • Prioriter injeksjon av gjenværende lesjoner basert på lesjonsstørrelse til maksimalt injeksjonsvolum er nådd.

Behandlings-besøk	Behandlings-intervall	Maksimalt totalt injeksjons-volum	Dosekon-sentrasjoner	Prioritering av lesjoner som skal injiseres
Alle påfølgende behandlings-besøk (inkludert ny oppstart)	2 uker etter forrige behandling	Opptil 4 ml	10^8 (100 millioner) PFU/ml	• Injiser først eventuelle nye lesjoner (lesjoner som har utviklet seg siden forrige behandling). • Prioriter injeksjon av gjenværende lesjoner basert på lesjonsstørrelse til maksimalt injeksjonsvolum er nådd.

Bestemme dosevolumet av Imlygic (per lesjon)

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

Tabell 2: Valg av injeksjonsvolum for Imlygic basert på lesjonsstørrelse

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon

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

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Imlygic hos pediatriske pasienter har ikke blitt fastslått. Data som for tiden er tilgjengelig for pediatriske og unge voksne pasienter i alderen 7 til ≤ 21 år med fremskredne tumorer utenfor sentralnervesystemet som er tilgjengelig for direkte injeksjon, har blitt beskrevet i pkt 5.1.

Administrasjonsmåte

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

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer. Bruk alltid personlig verneutstyr under klargjøring eller administrering av talimogenlaherparepvek (se pkt. 6.6).

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

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

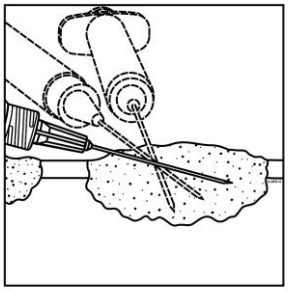
Før injeksjonen

- Tin hetteglasset/hetteglassene med Imlygic i romtemperatur. Tinte hetteglass kan oppbevares før administrasjon (se pkt. 6.3). For håndtering av tinte hetteglass, se pkt. 6.6.
- Trekk opp ønsket mengde Imlygic fra hetteglasset i en sprøyte ved bruk av aseptisk teknikk. En 22 til 26 G nål anbefales.
- Injeksjonsstedet kan behandles med et topisk anestetikum. Injiserbare anestetika kan injiseres i området rundt lesjonen men må ikke injiseres direkte inn i lesjonen.
- Rengjør lesjonen og omkringliggende områder med en alkoholserviett, og la tørke.

Injeksjon

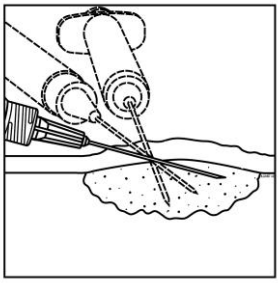
- Injiser Imlygic intralesjonalt (inn i skadet område) i kutane, subkutane og/eller nodale lesjoner som er synlige, palperbare eller påviselige ved ultralydveiledning.
- Bestem injeksjonsvolumet for hver lesjon ved hjelp av tabell 2 ovenfor.
- Bruk ett enkelt innsettingspunkt og injiser Imlygic i lesjonen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

Kutane lesjoner



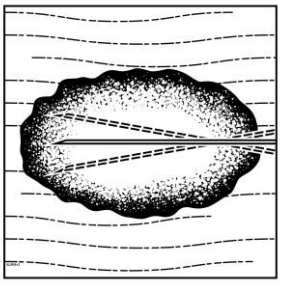
Figur 1:
Administrasjon av injeksjon for kutane lesjoner

Subkutane lesjoner



Figur 2:
Administrasjon av injeksjon for subkutane lesjoner

Nodale lesjoner



Figur 3:
Administrasjon av injeksjon for nodale lesjoner

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

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Tidligere behandlede pasienter

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

Disseminert herpesinfeksjon

Disseminert herpesinfeksjon, inkludert alvorlige tilfeller av disseminert herpesinfeksjon, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Imlygic (se pkt. 4.8).

Bruk av Imlygic er ikke studert hos immunkompromitterte pasienter. Basert på epidemiologiske data kan immunkompromitterte pasienter (som pasienter med hiv/aids, leukemi, lymfom, alminnelig varierende immundefekt, eller pasienter som krever kronisk behandling med høydosesteroider eller andre immunsuppressive midler) være utsatt for høyere risiko for disseminert herpesinfeksjon. Risiko og fordeler ved behandling må vurderes før Imlygic administreres til immunkompromitterte pasienter.

Basert på data fra dyrestudier kan pasienter som er alvorlig immunkompromitterte, ha økt risiko for spredt herpesinfeksjon og bør ikke behandles med Imlygic (se pkt. 4.3 og 5.3).

Utilsiktet eksponering for Imlygic

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

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

Helsepersonell må passe på at pasientene kan overholde kravet om å tildekke injeksjonsstedet med okklusjonsbandasje (se pkt. 6.6). Pasientene må også informeres om å unngå å berøre eller kløe på

injeksjonsstedet, da det kan føre til utilsiktet overføring av Imlygic til andre områder av kroppen eller til personer i nærheten.

Selv om det ikke er kjent om Imlygic kan overføres gjennom seksuell kontakt, er det kjent at HSV-1 av villtype kan overføres gjennom seksuell kontakt. Pasientene må informeres om at de må bruke latekskondom ved seksuell kontakt for å forhindre mulig overføring av Imlygic. Fertile kvinner må informeres om at de må bruke en effektiv prevensjonsmetode for å forhindre svangerskap under behandling (se pkt. 4.6).

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

Ved utilsiktet eksponering for Imlygic, følg instruksjonene i pkt. 6.6. Hvis tegn eller symptomer på herpesinfeksjon utvikler seg, må eksponerte personer ta kontakt med helsepersonell. Dersom det oppstår mistanke om herpeslesjoner, har pasienten, nære kontakter eller helsepersonell mulighet til oppfølgingstesting fra innehaveren av markedsføringstillatelsen, for videre karakterisering av infeksjonen.

Herpesinfeksjon hos Imlygic -behandlede pasienter

Herpesinfeksjoner (inkludert, men ikke begrenset til, forkjølelsessår og herpeskeratitt) og alvorlige tilfeller av disseminert herpesinfeksjon har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med Imlygic (se pkt. 4.8). Symptomer på lokal eller systemisk infeksjon som muligens er relatert til Imlygic, forventes å tilsvare symptomer forårsaket av infeksjoner med HSV-1 av villtype.

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

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

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

Informasjon om herpeslesjoner gis i pasientkortet.

Cellulitt på injeksjonsstedet

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

Forsinket tilheling på injeksjonsstedet

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

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

Immunmedierte hendelser

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

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

Plasmacytom på injeksjonsstedet

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

Obstruktiv luftveissykdom

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

HSV-1 seronegative pasienter

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

Leverblødning fra transkutan intrahepatisk administrasjonsvei

Imlygic er ikke indisert for transkutan intrahepatisk administrasjonsvei. I kliniske studier er tilfeller av leverblødning med sykehusinnleggelse og død til følge blitt rapportert hos pasienter som mottar Imlygic injeksjoner via transkutan intrahepatisk administrasjonsvei.

Alle pasienter

Dette legemidlet inneholder 20 mg sorbitol i hvert hetteglass på 1 ml. Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Dette legemidlet inneholder 7,7 mg natrium per hetteglass på 1 ml. Dette tilsvarer 0,4 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

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

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

Graviditet

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

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

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

Bivirkningstabell

Bivirkninger ble fastslått basert på kliniske studier med pasienter med melanom som ble behandlet med Imlygic, sammenlignet med GM-CSF, og erfaring etter markedsføring. Forekomst av

bivirkninger er oppført etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10) og mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

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

[§] Reaksjoner på injeksjonsstedet omfatter: hyppighet svært vanlige: smerter på injeksjonsstedet, vanlige: erytem på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet, hovenhet på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet,

inflammasjon på injeksjonsstedet, sekresjon eller utflod på injeksjonsstedet, mindre vanlige: varmeutvikling på injeksjonsstedet.
† Immunmedierte hendelser omfatter: hyppighet mindre vanlige: vaskulitt, pneumonitt, forverret psoriasis og glomerulonefritt.
* Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.
**Herpesinfeksjoner (inkludert, men ikke begrenset til, oral herpes).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunmedierte hendelser

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

Plasmacytom

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

Cellulitt

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

Influensalignende symptomer

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

Pediatrisk populasjon

En pediatrisk klinisk studie i fase 1 (studie 20110261) ble gjennomført på 15 pediatriske og unge voksne pasienter i alderen 7 til ≤ 21 år med fremskredne tumorer utenfor sentralnervesystemet som er tilgjengelig for direkte injeksjon (se pkt. 5.1). Sikkerhetsdataene stemte overens med pasientenes underliggende sykdom, og den kjente sikkerhetsprofilen til talimogenlaherparepvek hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk celle- og genterapi, ATC-kode: L01XL02.

Virkningsmekanisme

Talimogenlaherparepvek er en onkolytisk immunterapi som er utledet fra HSV-1. Talimogenlaherparepvek er modifisert til å formeres i tumorer og produsere det immunstimulerende proteinet human GM-CSF. Talimogenlaherparepvek dreper tumorceller og fører til frigjøring av tumoravledede antigener. Det anses at det sammen med GM-CSF vil fremme en systemisk antitumorimmunrespons og en effektor-T-cellerespons. Mus som hadde full regresjon i primære tumorer etter behandling, var resistente for påfølgende ny tumorutfordring.

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Studie 005/05

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

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

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

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

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

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

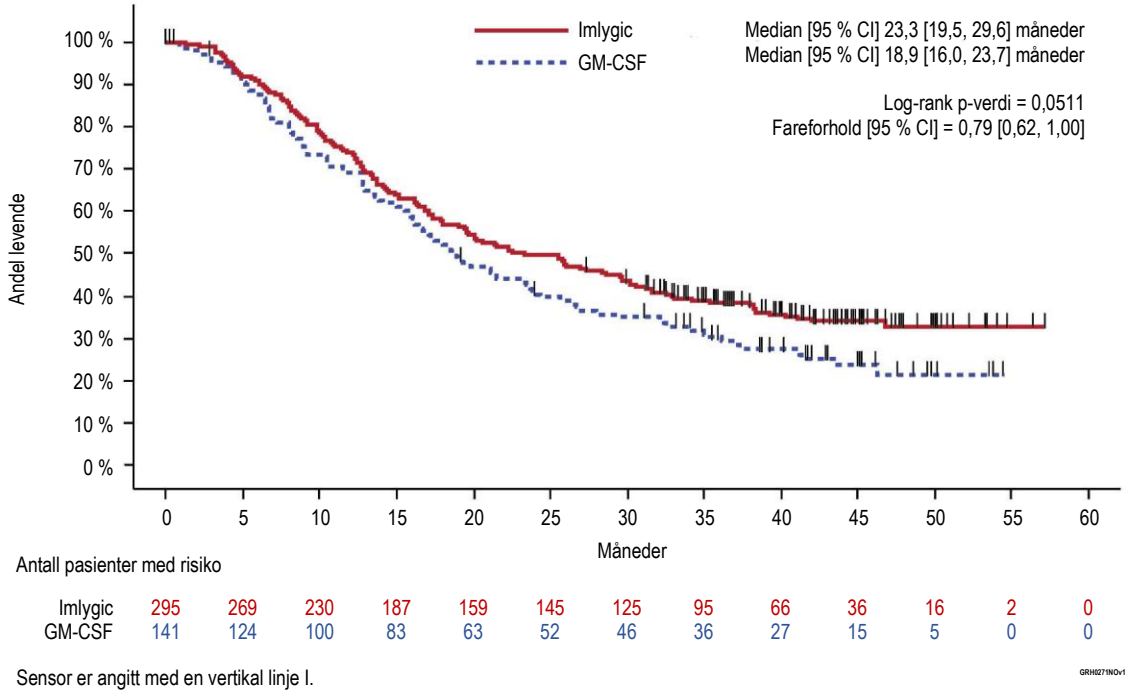
Tabell 4: Sammendrag av resultatene for ITT-populasjonen fra Imlygic-studie 005/05

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

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

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

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



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

Undersøkende undergrupper

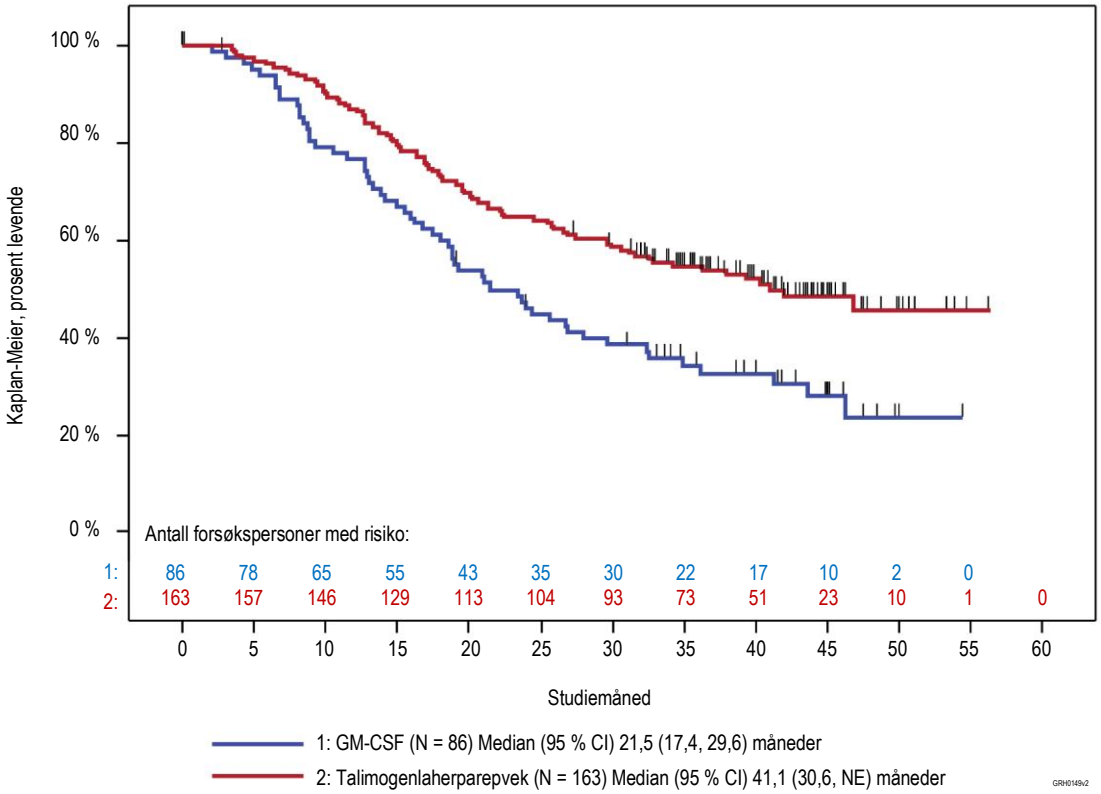
Undersøkende undergruppeanalyser for DRR og total overlevelse etter sykdomsstadium ble også utført (se figur 5 og tabell 5). Der pivotale studier ikke evaluerte effekt hos disse individuelle undergruppene, hadde pasienter uten visceral sykdom større fordeler av Imlygic-behandlingen enn de med mer fremskreden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

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

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

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

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



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

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

<u>Pediatrisk populasjon</u>

En åpen, klinisk multisenterstudie i fase 1 med dosedeeskalering (studie 20110261) evaluerte sikkerheten og effekten av talimogenlaherparepvek hos pediatriske pasienter med fremskredne tumorer utenfor sentralnervesystemet som var tilgjengelig for direkte injeksjon. Totalt 15 pediatriske og unge voksne pasienter i alderen 7 til ≤ 21 år, fordelt på to kohorter; kohort A1 (13 pasienter i alderen 12 til ≤ 21 år) og kohort B1 (2 pasienter i alderen 7 til < 12 år) ble gitt talimogenlaherparepvek i denne studien. Doseringsplanen samsvarte med anbefalt dose av talimogenlaherparepvek for voksne.

Tretten pasienter ble inkludert i analysesettet for dosebegrensende toksisitet (DLT). Ingen pasienter opplevde DLT under selve DLT-evalueringsperioden. Totalt sett opplevde alle pasientene (15 pasienter, 100,0 %) minst én behandlingsutløst bivirkning, og 8 av pasientene (53,3 %) fikk bivirkning av grad ≥ 3.

Ingen responser ble observert, ORR per modifisert irRC-RECIST var på 0 % (95 % CI: 0,0, 21,8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

Metabolisme/eliminasjon

Talimogenlaherparepvek utskilles gjennom generelle vertsforsvarsmekanismer (f.eks. autofagi, adaptive immunresponser). Talimogenlaherparepvek brytes ned av typisk endogent protein og DNA-katabolske baner. Som for andre infeksjoner med HSV-1 av villtype kan en latent ansamling av talimogenlaherparepvek-DNA vedvare i nevronale cellelegemer som innerverer injeksjonsstedene. Derfor kan ikke forekomst av latent infeksjon med talimogenlaherparepvek utelukkes.

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

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

Klinisk biodistribusjon, eliminering og utskilling

Biodistribusjonen og utskillingen av intralesjonalt administrert talimogenlaherparepvek ble undersøkt i en klinisk studie som målte talimogenlaherparepvek-DNA i blod, urin, ved injeksjonssted, på utsiden av okklusjonsbandasjene, i orale slimhinner, i det anogenitale området og i mistenkte herpeslesjoner. 60 pasienter med melanom fikk intralesjonal injeksjon av Imlygic ved samme dose og plan som i den kliniske studien 005/05 (se pkt. 5.1). Det ble tatt prøver av okklusjonsbandasjene under behandling. Det ble tatt blod- og urinprøver under behandling og i opptil 30 dager etter avsluttet behandling. Det ble tatt prøver av injeksjonsstedet, orale slimhinner og det anogenitale området under behandlingen og i opptil 60 dager etter avsluttet behandling. Det ble tatt prøver av mistenkte herpeslesjoner hver gang en pasient fikk lesjoner med mistenkt herpetisk opphav. Hvis qPCR-testing av talimogenlaherparepvek-DNA var positiv, ble det utført en $TCID_{50}$-analyse for å måle virusinfeksjon. Hos de 60 pasientene som ble behandlet, indikerer data at talimogenlaherparepvek-DNA var til stede på alle steder under studien (se tabell 6).

Tabell 6: Pasienter med påviselig DNA under behandling

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

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

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

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

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

Mutagenitet

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

Karsinogenitet

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

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Natriumklorid
Myoinositol
Sorbitol (E420)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

5 år.

Klargjøring og oppbevaring før administrasjon

Etter tining skal Imlygic administreres hurtigst mulig.

Opptint Imlygic er stabilt når det oppbevares ved temperaturer fra 2 °C opptil 25 °C, beskyttet mot lys i det originale hetteglasset, i en sprøyte eller i det originale hetteglasset og deretter i en sprøyte. Oppbevaringstidene som er angitt i tabell 7 og tabell 8 skal ikke overskrides.

Hvis opptint Imlygic oppbevares i det originale hetteglasset og deretter i en sprøyte:

- Det samme temperaturområdet skal opprettholdes under hele oppbevaringstiden frem til administrasjon.
- Oppbevaringstid i sprøyten ved romtemperatur opptil 25 °C kan ikke overskride 2 timer for 10^6 (1 million) PFU/ml og 4 timer for 10^8 (100 millioner) PFU/ml (se tabell 7).
- Maksimal samlet oppbevaringstid (oppbevaringstid i hetteglasset pluss oppbevaringstid i sprøyten) må ikke overskride varigheten i tabell 8.

Imlygic må ikke fryses på nytt etter at det er tint. Kast eventuell opptint Imlygic i hetteglasset eller sprøyten som er oppbevart lenger enn de angitte oppbevaringstidene nedenfor.

Tabell 7: Maksimal oppbevaringstid for opptint Imlygic i sprøyten

	10^6 (1 million) PFU/ml	**10^8 (100 millioner) PFU/ml**
2 °C til 8 °C	8 timer	8 timer
opptil 25 °C	2 timer	4 timer

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

	10^6 (1 million) PFU/ml	**10^8 (100 millioner) PFU/ml**
2 °C til 8 °C	24 timer	1 uke (7 dager)
opptil 25 °C	12 timer	24 timer

6.4 Spesielle forholdsregler for oppbevaring

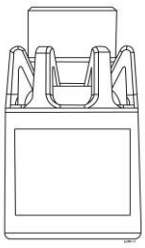
Oppbevares og transporteres nedfrosset (-90 °C til -70 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
For oppbevaringsbetingelser etter tining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

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



ELLER

Figur 7: Hetteglass til engangsbruk uten klar plastmansjett

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

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

<u>Tining av hetteglass med Imlygic</u>

- Før bruk tines frosne hetteglass med Imlygic i romtemperatur (20 °C til 25 °C) til Imlygic er flytende. Det er forventet å ta 30 til 70 minutter å oppnå fullstendig tining av hetteglasset, avhengig av romtemperaturen. Virvle forsiktig. IKKE rist.
- Hetteglass må tines og oppbevares i originalpakningen inntil administrasjon for å beskytte mot lys.

<u>Håndtering og administrasjon</u>

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

- Bruk vernefrakk eller laboratoriefrakk, sikkerhetsbriller eller ansiktsskjerm og hansker under tilberedning eller administrering av Imlygic. Tildekk eventuelle eksponerte sår før administrasjon. Unngå kontakt med hud, øyne eller slimhinner.

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

Utilsiktet eksponering

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

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. desember 2015
Dato for siste fornyelse: 18. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG II

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

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

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

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

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

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

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

- Opplæringsmateriell for leger
- Informasjonspakke til pasienter

Opplæringsmateriellet for leger skal inneholde:

- Preparatomtale
- Veiledning for helsepersonell
- Pasientkort til pasienten

- **Veiledning for helsepersonell** skal inneholde følgende nøkkelinformation:
    - Informasjon om risikoen for herpesinfeksjon hos pasienter som får behandling med Imlygic
    - Informasjon om risikoen for disseminert herpesinfeksjon hos pasienter med svekket immunforsvar som får behandling med Imlygic
    - Anbefaling til helsepersonell når det gjelder utilsiktet eksponering for Imlygic
    - Bruk alltid beskyttelsesfrakk/laboratoriefrakk, vernebriller og hansker ved klargjøring eller administrering av Imlygic
    - Unngå kontakt med hud, øyne, slimhinner og direkte kontakt uten hansker med injiserte lesjoner eller kroppsvæsker fra behandlede pasienter
    - Instruksjon om førstehjelp etter utilsiktet eksponering
    - Helsepersonell med svekket immunforsvar eller som er gravide skal ikke klargjøre og administrere Imlygic
    - Anbefaling når det gjelder utilsiktet overføring av Imlygic fra pasient til nære forbindelser eller helsepersonell

- Instruksjon om hva man skal gjøre etter administrering / utilsiktet overføring og hvordan og hvor ofte bandasjen må skiftes og hvem som ikke skal skifte bandasjen
- Instruksjoner for å minimere risikoen for at nære forbindelser eksponeres for blod og kroppsvæsker så lenge Imlygic-behandlingen varer og i 30 dager etter siste administrasjon av Imlygic. Følgende skal unngås:
  - Samleie uten latekskondom
  - Kyss dersom en av partene har åpent munnsår
  - Bruk av samme bestikk, servise og glass/kopp/flaske
  - Bruk av samme injeksjonsnål, barberblad og tannbørste
- Korrekt avfallshåndtering og dekontaminering, i samsvar med anbefalingene for kassering av farlig biologisk avfall
- Informasjon om bruk av Imlygic ved graviditet
- Instruksjoner om hvordan man skal håndtere mulige bivirkninger, inkludert å oppgi batch-nummer ved rapportering av bivirkninger

- **Pasientkortet til pasienten** skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:
  - Advarsel til helsepersonell som behandler pasienten til enhver tid, herunder i nødssituasjoner, om at pasienten bruker Imlygic
  - Kontaktopplysninger til forskriveren av Imlygic
  - Informasjon om startdatoen for Imlygic-behandlingen, batch-nummer, administrasjonsdato, tilvirker og lisensholder
  - Informasjon om herpeslesjoner

- Informasjonspakken til pasienten skal inneholde:
  - Brosjyre med pasientinformasjon
  - Veiledning for pasient/omsorgsperson og nære forbindelser

- **Veiledningen for pasient/omsorgsperson og nære forbindelser** skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:
  - Beskrivelse av viktige risikoer forbundet med bruken av Imlygic
  - Instruksjon om hva man skal gjøre etter administrering og hvordan og hvor ofte bandasjen må skiftes og hvem som ikke skal skifte bandasjen
  - Informasjon om tegn og symptomer på risikoen for herpesinfeksjon
  - Informasjon om bruk av Imlygic ved graviditet
  - Anbefaling når det gjelder utilsiktet overføring av Imlygic fra pasient til nære forbindelser eller helsepersonell
  - Instruksjoner for å minimere risikoen for at nære forbindelser eksponeres for blod og kroppsvæsker så lenge Imlygic-behandlingen varer og i 30 dager etter siste administrasjon av Imlygic. Følgende skal unngås:
    - Samleie uten latekskondom
    - Kyss dersom en av partene har åpent munnsår
    - Bruk av samme bestikk, servise og glass/kopp/flaske
    - Bruk av samme injeksjonsnål, barberblad og tannbørste
  - Korrekt avfallshåndtering og dekontaminering, i samsvar med anbefalingene for kassering av farlig biologisk avfall
  - Instruksjon om hva man skal gjøre etter utilsiktet overføring

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

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

- Helsepersonell må ha tilstrekkelig opplæring og erfaring til å minimere risikoen for de spesifiserte bivirkningene hos pasienter, helsepersonell og pasientenes nære forbindelser

- Helse- og støttepersonell må ha opplæring i sikker og korrekt oppbevaring, håndtering og administrasjon av Imlygic samt klinisk oppfølging av pasienter som behandles med Imlygic
- Formidle spesifikk sikkerhetsinformasjon til pasientene og informere pasientene om viktigheten av at de deler denne informasjonen med familie og omsorgspersoner
- Faglært helsepersonell skal registrere batch-nummeret for alle injeksjoner i pasientjournalene og på pasientens pasientkort og oppgi batch-nummeret ved rapportering av bivirkninger.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imlygic 10^6 plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning
talimogenlaherparepvek

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 1 ml 1×10^6 (1 million) plakkdannende enheter (PFU) talimogenlaherparepvek.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, myoinositol, sorbitol (E420), vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Bruk inni skadet område.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer.
Ikke anvendt legemiddel må destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1064/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Imlygic 10^6 PFU/ml, injeksjonsvæske
talimogenlaherparepvek
Bruk inni skadet område

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imlygic 10^8 plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning
talimogenlaherparepvek

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 1 ml 1×10^8 (100 millioner) plakkdannende enheter (PFU) talimogenlaherparepvek.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, myoinositol, sorbitol (E420), vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Bruk inni skadet område.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer.
Ikke anvendt legemiddel må destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1064/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Imlygic 10^8 PFU/ml, injeksjonsvæske
talimogenlaherparepvek
Bruk inni skadet område

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Imlygic 10^6 plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Imlygic 10^8 plakkdannende enheter (PFU)/ml injeksjonsvæske, oppløsning
talimogenlaherparepvek

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Legen vil gi deg et pasientkort. Les det nøye og følg instruksjonene på det.
- Vis alltid pasientkortet til lege eller sykepleier når du går til dem eller hvis du kommer på sykehus.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Imlygic er og hva det brukes mot

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

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

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker dette legemidlet.

<u>Livstruende herpesinfeksjon</u>

Livstruende herpesinfeksjon, inkludert spredning til alle deler av kroppen langt fra injeksjonsstedet (disseminert herpesinfeksjon), kan forekomme. Hvis du har eventuelle nye symptomer eller symptomer som forverres, skal du fortelle helsepersonell omgående. Informer legen din dersom du har eller har hatt svekket immunsystem, hvis du har hiv/aids, blodkreft eller benmargskreft eller dersom

du bruker steroider eller andre legemidler som undertrykker immunsystemet, da du kan ha forhøyet risiko for livstruende herpesinfeksjon.

Utilsiktet spredning av Imlygic til deg selv og andre

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

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

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

Informer dine nærmeste om å:

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

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

Nære personer som er gravide eller har svekket immunsystem samt nyfødte

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

Herpesinfeksjon

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

Infeksjon og forsinket tilheling på injeksjonsstedet

Imlygic kan forårsake infeksjon på injeksjonsstedet. Tegn og symptomer på infeksjon omfatter smerter, rødhet, varme, hovenhet, væsking eller sår (åpne sår), feber og frysetokter. Det kan ta lenger

tid en vanlig før injeksjonsstedet tilheles. Du må informere lege hvis du legger merke til noen av disse symptomene.

Autoimmune reaksjoner

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

Plasmacytom

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

Pustebesvær

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

Pasienter uten tidligere herpesinfeksjon

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

Barn og ungdom

Bruken av Imlygic har blitt studert hos barn og unge voksne i alderen 7 til ≤ 21 år med fremskredne tumorer utenfor sentralnervesystemet som er tilgjengelige for direkte injeksjon. Bruken av Imlygic har ikke blitt studert hos barn under 7 år.

Andre legemidler og Imlygic

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

Graviditet og amming

Snakk med lege eller sykepleier dersom du:
- tror at du kan være gravid, eller
- planlegger å bli gravid.

Helsepersonellet vil avgjøre om Imlygic passer for deg.

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

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

Det er ikke kjent om Imlygic overføres til morsmelk. Det er viktig at du informerer legen din hvis du ammer eller planlegger å gjøre det. Legen kan hjelpe deg å beslutte om du bør slutte å amme eller slutte å ta Imlygic ved å ta hensyn til fordelen ved amming for barnet og fordelene ved å bruke Imlygic for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Imlygic inneholder natrium og sorbitol

Dette legemidlet inneholder 7,7 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass på 1 ml. Dette tilsvarer 0,4 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 20 mg sorbitol i hvert hetteglass på 1 ml.

3. Hvordan Imlygic blir gitt

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

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

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

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

Dersom du går glipp av en dose Imlygic

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

4. Mulige bivirkninger

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

Å holde sårene rene og bandasjert kan forebygge infeksjoner forårsaket av bakterier (cellulitt) på injeksjonsstedet.

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

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

Svært vanlige (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer):
- Opphovning av vev (perifert ødem)
- Hodepine
- Hoste
- Oppkast, diaré, forstoppelse, kvalme
- Muskelsmerter (myalgi), smerter/hovne ledd (artralgi), smerter i lemmene
- Influensalignende sykdom, feber (pyreksi), frysetokter, utmattelse, smerter
- Smerter, rødhet, blødning, hovenhet, inflammasjon (betennelse), sekresjon, utflod og varmeføelse på injeksjonsstedet

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

- Infeksjon forårsaket av bakterier (cellulitt), forkjølelsessår (oral herpes)
- Tumorsmerter, infisert tumor
- Tretthet, hodepine, svimmelhet og blek i huden (lavt antall røde blodceller – anemi)
- Bivirkninger relatert til immunsystemet:
  - feber, utmattelse, vekttap, muskel- og leddsmerter (innsnevring eller blokkering av blodkar – vaskulitt)
  - kortpustethet, hoste, utmattelse, nedsatt appetitt, utilsiktet vekttap (lungebetennelse – pneumonitt)
  - økning i hudområder som er tørre, røde og dekket med sølvfargede skjell (forverret avflassing av huden – forverret psoriasis)
  - rosa eller cola-farget urin, skummende urin, høyt blodtrykk, væskeretensjon (nyrebetennelse – glomerulonefritt)
- Dehydrering (uttørring)
- Forvirring, angst, depresjon, svimmelhet, søvnproblemer (insomni)
- Smerter i ører, hals, mage, skrittet, ryggen og under armene
- Raskere puls ved hvile (takykardi)
- Smerter, opphovning, varmefornemmelse og ømhet i ben eller arm på grunn av blodpropp i en vene (dyp venetrombose), høyt blodtrykk (hypertensjon), rødhet i ansiktet (rødme)
- Kortpustethet (dyspné), infeksjon i øvre luftveier
- Mageubehag
- Hudområder uten farge (vitiligo), utslett, betent hud (dermatitt)
- Generell uvelhet
- Vekttap
- Sårkomplikasjoner, sekresjon, bloduttredelser (kontusjon), smerter etter behandling

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

- Infeksjon på innstikkstedet
- En tumor av kreftbærende hvite blodceller som vokser ved eller nær injeksjonsstedet (plasmacytom)
- Øyeinfeksjon forårsaket av herpes (herpetisk keratitt)
- Innsnevrede luftveier (obstruktiv luftveislidelse)
- Allergisk reaksjon (overfølsomhet)

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan Imlygic blir oppbevart

Imlygic blir oppbevart av helsepersonellet ved ditt helsesenter/sykehus.

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

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

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte celler. Følg lokale retningslinjer.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Imlygic

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

Hvordan Imlygic ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

Tilvirker
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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.
Tlf.: +36 1 35 44 700

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

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

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

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

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

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

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.
Tlf.: +48 22 581 3000

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

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu,og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer. Personlig verneutstyr (f.eks. vernefrakk eller laboratoriefrakk, sikkerhetsbriller eller ansiktsskjerm og hansker) skal brukes under tilberedning eller administrering av talimogenlaherparepvek.

Etter administrasjon må man bytte hansker før man påfører okklusjonsbandasje på injiserte lesjoner. Tørk av utsiden av okklusjonsbandasjen med en alkoholserviett. Om mulig skal injeksjonsstedet hele tiden holdes tildekket med lufttett og vanntett bandasje.

Tining av hetteglass med Imlygic

- Før bruk tines frosne hetteglass med Imlygic i romtemperatur (20 °C til 25 °C) til Imlygic er flytende. Det er forventet å ta 30 til 70 minutter å oppnå fullstendig tining av hetteglasset, avhengig av romtemperaturen. Virvle forsiktig. IKKE rist.
- Hetteglass må tines og oppbevares i originalesken inntil administrasjon for å beskytte mot lys.

Etter tining

- Etter tining skal Imlygic administreres hurtigst mulig.
- Opptint Imlygic er stabilt når det oppbevares ved temperaturer fra 2 °C opptil 25 °C, beskyttet mot lys i det originale hetteglasset, i en sprøyte eller i det originale hetteglasset og deretter i en sprøyte. Oppbevaringstidene som er angitt i tabell 1 og tabell 2 skal ikke overskrides.
- Hvis opptint Imlygic oppbevares i det originale hetteglasset og deretter i en sprøyte:
  - det samme temperaturområdet skal opprettholdes under hele oppbevaringstiden frem til administrasjon.
  - oppbevaringstid i sprøyten ved romtemperatur opptil 25 °C kan ikke overskride 2 timer for 10^6 (1 million) PFU/ml og 4 timer for 10^8 (100 millioner) PFU/ml (se tabell 1).
  - maksimal samlet oppbevaringstid (oppbevaringstid i hetteglasset pluss oppbevaringstid i sprøyten) må ikke overskride varigheten i tabell 2.
- Imlygic må ikke fryses på nytt etter at det er tint. Kast eventuell opptint Imlygic i hetteglasset eller sprøyten som er oppbevart lenger enn de angitte oppbevaringstidene nedenfor.

Tabell 1: Maksimal oppbevaringstid for opptint Imlygic i sprøyten

	10^6 (1 million) PFU/ml	**10^8 (100 millioner) PFU/ml**
2 °C til 8 °C	8 timer	8 timer
opptil 25 °C	2 timer	4 timer

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

	10^6 (1 million) PFU/ml	**10^8 (100 millioner) PFU/ml**
2 °C til 8 °C	24 timer	1 uke (7 dager)
opptil 25 °C	12 timer	24 timer

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.