

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imlygic 10^6 plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning

Imlygic 10^8 plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

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

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

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Imlygic 10^6 plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 1 ml administreringsbar volym Imlygic vid en nominell koncentration på 1×10^6 (1 miljon) plackbildande enheter (PFU)/ml.

Imlygic 10^8 plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 1 ml administreringsbar volym Imlygic vid en nominell koncentration på 1×10^8 (100 miljoner) plackbildande enheter (PFU)/ml.

Hjälpämnen med känd effekt

En injektionsflaska om 1 ml innehåller 7,7 mg natrium och 20 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Imlygic 10^6 plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning

Klar till halvtransparent vätska när den tinats från fruset tillstånd.

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

Imlygic 10^8 plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning

Halvtransparent till ogenomskinlig vätska när den tinats från fruset tillstånd.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

Dosering

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

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

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

Det rekommenderade doseringsschemat visas i tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderat doseringsschema

Behandlings- besök	Behandlings- intervall	Maximal total injektionsvolym	Dos- koncentration	Prioritering av lesioner som ska injiceras
Första	-	Upp till 4 ml	10^6 (1 miljon) PFU/ml	• Injicera de(n) största lesionen först. • Prioritera injektionerna av de övriga lesionerna efter storlek tills den maximala injektionsvolymen har nåtts.
Andra	3 veckor efter den första behandlingen	Upp till 4 ml	10^8 (100 miljoner) PFU/ml	• Injicera först eventuella nya lesioner (lesioner som kan ha tillkommit efter den första behandlingen). • Prioritera injektionerna av de övriga lesionerna efter storlek tills den maximala injektionsvolymen har nåtts.

Behandlings- besök	Behandlings- intervall	Maximal total injektionsvolym	Dos- koncentration	Prioritering av lesioner som ska injiceras
Alla efterföljande behandlings- besök (inklusive återinsättning)	2 veckor efter den tidigare behandlingen	Upp till 4 ml	10^8 (100 miljoner) PFU/ml	- Injicera först eventuella nya lesioner (lesioner som kan ha tillkommit efter den senaste behandlingen). - Prioritera injektionerna av de övriga lesionerna efter storlek tills den maximala injektionsvolymen har nåtts.

Bestämning av Imlygic dosvolym (per lesion)

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

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

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

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

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

Särskilda populationer

Äldre patienter

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

Nedsatt lever- och njurfunktion

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Imlygic för pediatrika patienter har inte fastställts. Aktuella tillgängliga data för pediatrika och unga vuxna patienter i åldern 7 till ≤ 21 år med avancerade icke-centrala nervsystemstumörer som är lämpliga för direkt injektion finns beskrivna i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

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

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller genmodifierade organismer. Personlig skyddsutrustning ska användas när talimogen laherparepvek bereds och administreras (se avsnitt 6.6).

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

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

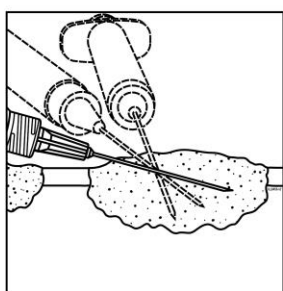
Före injektionen:

- Tina injektionsflaskorna med Imlygic vid rumstemperatur. Upptinade injektionsflaskor behöver inte administreras omedelbart (se avsnitt 6.3). Information om hur upptinade injektionsflaskor hanteras finns i avsnitt 6.6.
- Dra upp den önskade mängden Imlygic från injektionsflaskan till sprutan. Tillämpa aseptisk teknik. En kanyl på 22- till 26-gauge rekommenderas.
- Injektionsstället kan behandlas med ett lokalbedövningsmedel. Injicerbara smärtstillande medel kan injiceras runt lesionens periferi, men ska inte injiceras direkt i lesionen.
- Tvätta lesionen och omgivande områden med alkohol och låt det torka.

Injektion

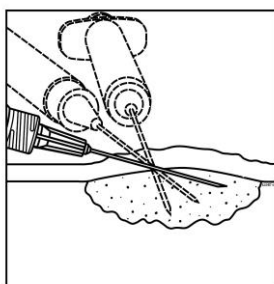
- Injicera Imlygic intralesionellt i kutana, subkutana och/eller nodala lesioner som är synliga, palpabla eller detekterbara via ultraljud.
- Fastställ injektionsvolymen för varje lesion med hjälp av tabell 2 ovan.
- Använd ett enda insticksställe och injicera Imlygic i lesionen i flera radiella gånger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

Kutana lesioner



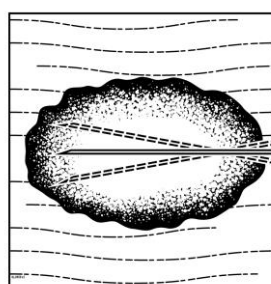
Figur 1.
Injektionsadministrering för
kutana lesioner

Subkutana lesioner



Figur 2.
Injektionsadministrering för
subkutana lesioner

Nodala lesioner



Figur 3.
Injektionsadministrering för
nodala lesioner

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

Efter injektionen

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckning dokumenteras.

Tidigare behandlade patienter

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

Disseminerad herpesinfektion

Disseminerad herpesinfektion, däribland allvarliga fall av disseminerad herpesinfektion, har rapporterats hos patienter som behandlas med Imlygic (se avsnitt 4.8).

Imlygic har inte studerats hos patienter med nedsatt immunförsvar. Baserat på epidemiologiska data kan patienter med nedsatt immunförsvar (såsom de med HIV/AIDS, leukemi, lymfom, vanlig variabel immunbrist, eller de som behöver kroniskt höga doser av steroider eller andra immunhämmande medel) löpa högre risk att drabbas av disseminerad herpesinfektion. Överväg riskerna och nyttan med behandlingen innan Imlygic administreras till patienter med nedsatt immunförsvar.

Baserat på djurstudier kan patienter med svåra immunbristtillstånd löpa risk att drabbas av disseminerad herpesinfektion och ska inte behandlas med Imlygic (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Oavsiktlig exponering för Imlygic

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

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

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

Även om det inte är känt om Imlygic kan överföras via sexuellt umgänge är det känt att vildtyps-HSV-1 kan överföras via sexuellt umgänge. Patienter ska uppmanas att använda

latexkondomer i samband med sexuellt umgänge för att förhindra eventuell överföring av Imlygic. Fertila kvinnor ska uppmanas att använda effektiva preventivmetoder för att förhindra graviditet under behandlingen (se avsnitt 4.6).

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

I händelse av oavsiktlig överföring av Imlygic ska anvisningarna i avsnitt 6.6 följas. Om exponerade individer drabbas av tecken eller symtom på en herpesinfektion ska de kontakta ansvarig läkare eller sjuksköterska. Om misstänkta herpeslesioner uppstår, har patienter, närstående och hälso- och sjukvårdspersonal möjlighet att få uppföljande tester utförda av innehavaren av godkännande för försäljning för närmare bestämning av infektionen.

Herpesinfektion hos Imlygicbehandlade patienter

Herpesinfektioner (däribland, men inte begränsat till, munsår och herpeskeratit) och allvarliga fall av disseminerade herpesinfektioner har rapporterats hos patienter som behandlas med Imlygic (se avsnitt 4.8). Symtom på en lokal eller systemisk infektion som skulle kunna vara kopplad till Imlygic förväntas likna dem som orsakas av vildtyps-HSV-1-infektioner.

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

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

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

Information om herpeslesioner finns på patientkortet.

Cellulit vid injektionsstället

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

Nedsatt läkningsförmåga vid injektionsstället

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

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

Immunmedierade händelser

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

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

Plasmocytom vid injektionsstället

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

Luftvägsobstruktioner

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

HSV-1-seronegativa patienter

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

Blödningar i levern från transkutan intrahepatisk administreringsväg

Imlygic är inte indicerat för transkutan intrahepatisk administreringsväg. Fall av blödningar i levern som resulterat i inläggning på sjukhus och dödsfall har i kliniska studier rapporterats hos patienter som fått transkutana intrahepatiska injektioner av Imlygic.

Samtliga patienter

Detta läkemedel innehåller 20 mg sorbitol per injektionsflaska om 1 ml. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Detta läkemedel innehåller 7,7 mg natrium per injektionsflaska om 1 ml, motsvarande 0,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/kontraception

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

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

Graviditet

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

Om en gravid kvinna har en infektion med vildtyps-HSV-1 (primär eller reaktivering) finns det en risk för att viruset passerar placentabariären och även en risk för överföring under födseln på grund av virusutsöndring. Infektioner med vildtyps-HSV-1 har förknippats med allvarliga biverkningar, däribland multipel organsvikt och dödsfall, om ett foster eller en nyfödd smittas av vildtypsherpesinfektionen. Även om det i dagsläget inte finns några data om talimogen laherparepvek-infektioner hos gravida kvinnor, kan det finnas en risk för fostret eller det nyfödda barnet om talimogen laherparepvek skulle uppföra sig på samma sätt. Djurstudier har inte visat några utvecklingseffekter på embryon och foster (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av talimogen laherparepvek under graviditet.

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Tabell med lista över biverkningar

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

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

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

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

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

* Se Beskrivning av valda biverkningar.

** Herpesinfektioner (däribland, men inte begränsat till oral herpes).

Beskrivning av valda biverkningar

Immunmedierade händelser

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

Plasmocytom

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

Cellulit

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

Influensaliknande symtom

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

Pediatrik population

En pediatrik klinisk prövning i fas 1 (studie 20110261) utfördes på 15 pediatrika och unga vuxna patienter i åldern 7 till ≤ 21 år med avancerade icke-centrala nervsystemstumörer lämpliga för direkt injektion (se avsnitt 5.1). Säkerhetsdatan var konsekvent med patienternas underliggande sjukdom och den kända säkerhetsprofilen för talimogen laherparepvek hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastisk cell- och genterapi, ATC-kod: L01XL02.

Verkningsmekanism

Talimogen laherparepvek är en onkolytisk immunterapi som har utvecklats från HSV-1. Talimogen laherparepvek har modifierats för att replikeras inuti tumörer och till att producera det immunstimulerande proteinet humant GM-CSF. Talimogen laherparepvek dödar tumörceller och leder till frisättning av tumörantigener. Det antas att detta tillsammans med GM-CSF främjar ett systemiskt antitumörimmunsvaret och ett effektor-T-cellssvar. Möss som uppvisade en fullständig regression av deras primära tumörer efter behandling, var resistenta mot efterföljande tumörprovokation.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Studie 005/05

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

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

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

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

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

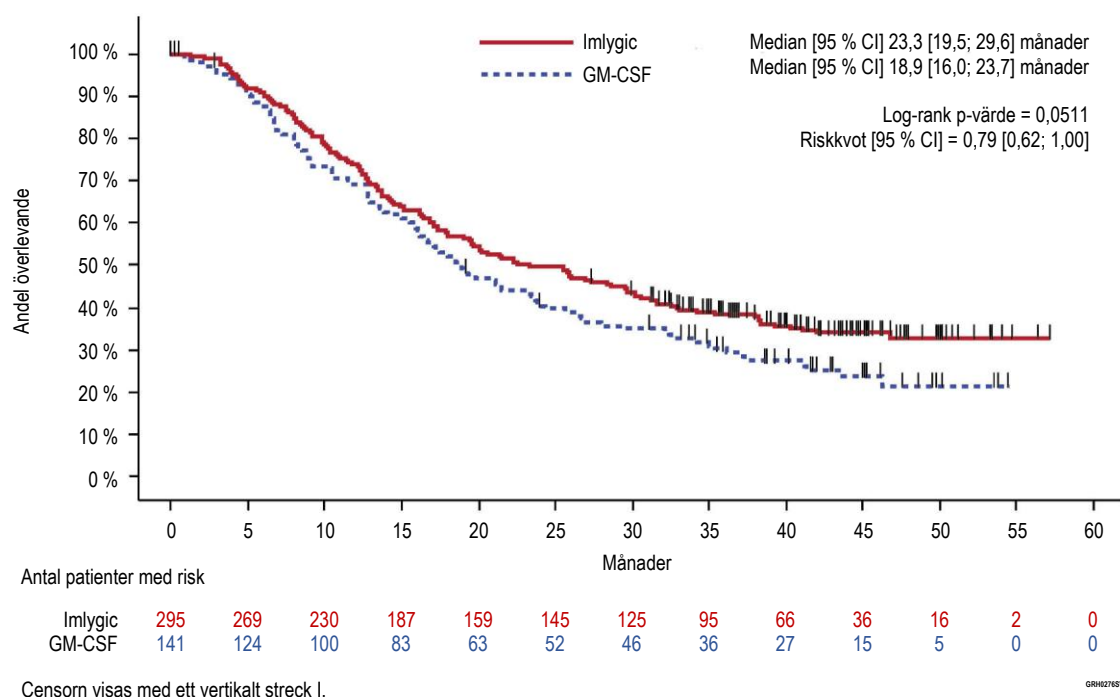
Tabell 4. Sammanfattning av resultaten för ITT-populationen från Imlygic-studie 005/05

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

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

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

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



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

Explorativa subgrupper

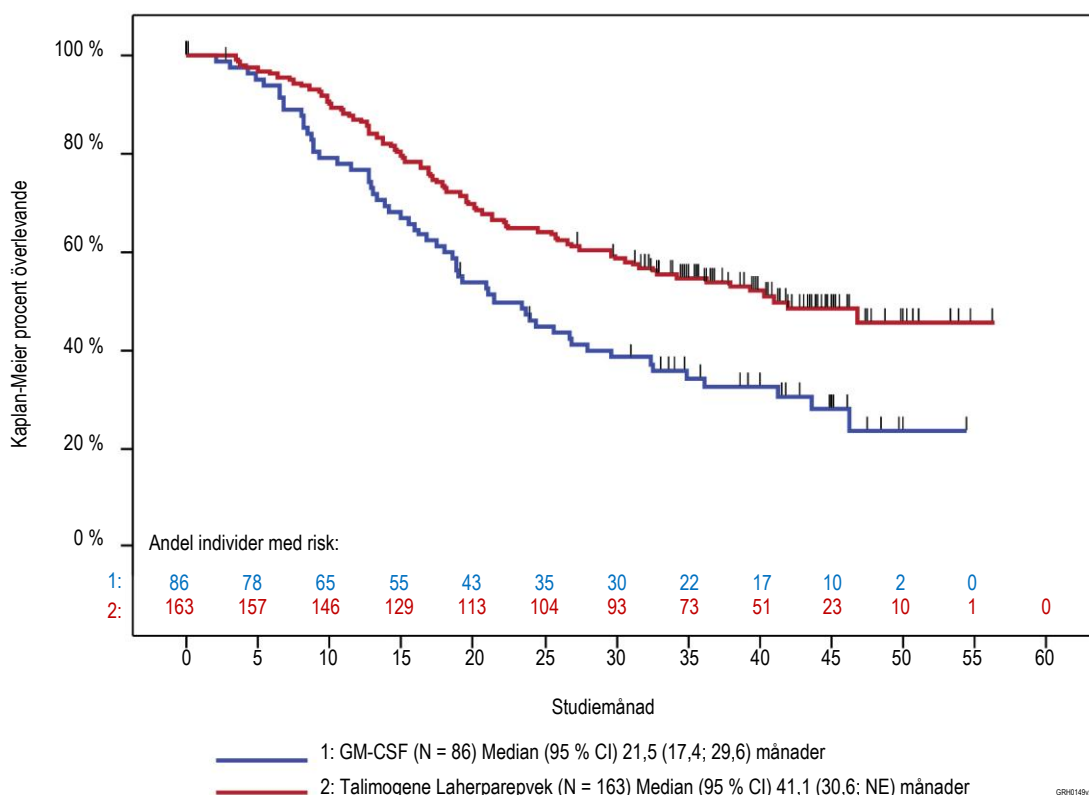
Explorativa subgruppsanalyser för DRR och total överlevnad efter sjukdomsstadium utfördes också (se figur 5 och tabell 5). Medan den pivotala studien inte hade tillräcklig styrka för att utvärdera effekt hos dessa enskilda subgrupper, gynnades patienter utan visceral sjukdom i högre grad av Imlygic-behandling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

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

	DRR (%)		ORR (%)		OS (riskkvot)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic mot GM-CSF
Stadium [§] IIIB/IIIC/ stadium IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57; (95 % CI: 0,40; 0,80)
Stadium [§] IVM1B/ IVM1c (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07; (95 % CI: 0,75; 1,52)

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

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



Censorn visas med ett vertikalt streck |

NE = ej uppskattningsbart

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

Pediatrik population

En multicenter, öppen, klinisk dosnedtrappningsprövning i fas 1 (studie 20110261) utvärderade säkerhet och effekt för talimogen laherparepvek hos pediatrika patienter med avancerade icke-centrala nervsystemstumörer som var lämpliga för direkt injektion. Totalt 15 pediatrika och unga vuxna patienter i åldern 7 till ≤ 21 år, uppdelade i två kohorter; kohort A1 (13 patienter i åldern 12 till ≤ 21 år) och kohort B1 (2 patienter i åldern 7 till < 12 år), fick talimogen laherparepvek under studien. Doseringsschemat var konsekvent med rekommenderad dos av talimogen laherparepvek för vuxna.

Tretton patienter inkluderades i analyssetet för dosbegränsande toxicitet (DLT). Ingen patient fick DLT under DLT-utvärderingsperioden. Totalt fick alla patienter (15 patienter, 100,0 %) minst 1 behandlingsrelaterad biverkning, och 8 patienter (53,3 %) fick biverkningar av grad ≥ 3.

Ingen respons observerades, ORR enligt modifierad irRC-RECIST var 0 % (95 % CI: 0,0, 21,8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Metabolism/eliminering

Talimogen laherparepvek elimineras via allmänna värdförsvarmekanismer (t.ex. autofagi, adaptiva immunsvar). Talimogen laherparepvek bryts ned genom typiska endogena protein- och DNA-katabola reaktionsvägar. Som med andra vildtyps-HSV-1-infektioner kan en latent pool av talimogen laherparepvek-DNA kvarstå i nervcellskroppar som innerverar injektionsställena; det går därför inte att utesluta en latent infektion med talimogen laherparepvek.

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

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

Klinisk biodistribution, eliminering och utsöndring

Biodistribution och utsöndring av intralesionellt administrerat talimogen laherparepvek undersöktes i en klinisk studie som mätte talimogen laherparepvek-DNA i blod, urin och munslemhinna samt vid injektionsställe, utsidan av täckförband, anogenitalt område och misstänkta herpeslesioner. Sextio patienter med melanom fick en intralesionell injektion av Imlygic enligt samma dosering och schema som i den kliniska studien 005/05 (se avsnitt 5.1). Prover från täckförband togs vid behandlingen. Blod- och urinprover togs under behandling och i upp till 30 dagar efter avslutad behandling. Prover från injektionsställe, munslemhinna och anogenitalt område togs under behandling och i upp till 60 dagar efter avslutad behandling. Prover från misstänkta herpeslesioner togs närhelst en patient uppvisade lesioner av misstänkt herpesursprung. Om qPCR-testningen för talimogen laherparepvek-DNA var positiv utfördes en TCID₅₀-analys för att mäta viral infektivitet. För de 60 patienter som behandlades indikerar data att talimogen laherparepvek-DNA fanns på alla ställen under studien (se tabell 6).

Tabell 6. Patienter med detekterbart DNA under behandling

Kroppsvätska/ställe	Patienter med detekterbart DNA under behandling (n = 60)
Blod	59 (98 %)
Urin	19 (32 %)
Injektionsställe	60 (100 %)
Täckförbandets utsida	48 (80 %)
Munslemhinna	8 (13 %)
Anogenitalt område	5 (19 %) ^a

^a 26 patienter testades för Imlygic-DNA vid det anogenitala området.

Andelen prover och individer med talimogen laherparepvek-DNA var högst under behandlingscykel 2 för blod, urin, injektionsställe och täckförband; högst under behandlingscykel 1 för munslemhinna och högst under cyklerna 1 och 2 för det anogenitala området. Bland patienter med detekterbart talimogen laherparepvek-DNA i blod, urin, munslemhinna och anogenitalt område detekterades inte talimogen laherparepvek-DNA i något prov 30 dagar efter avslutad behandling. För patienter med detekterbart DNA vid injicerade lesioner detekterades inte talimogen laherparepvek-DNA i något prov 60 dagar efter avslutad behandling.

Totalt hade 3 av 19 patienter med lesioner av misstänkt herpesursprung talimogen laherparepvek-DNA vid någon tidpunkt under studien. Viral aktivitet mättes i prover som testades positivt för talimogen laherparepvek-DNA från injektionsställe, täckförband, munslemhinna, anogenitalt område och misstänkta herpeslesioner. Ingen viral aktivitet detekterades i prover från täckförband, munslemhinna, anogenitalt område eller misstänkta herpeslesioner. Infektiöst talimogen laherparepvek-virus detekterades på injektionsstället hos 7 (11 %) patienter vid ett flertal tidpunkter under studien. Inga prover testades positivt för viral infektivitet efter cykel 2 eller efter avslutad behandling.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Mutagenicitet

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

Karcinogenicitet

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

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Natriumklorid
Myoinositol
Sorbitol (E420)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

5 år.

Beredning och förvaring före administrering

Efter upptining ska Imlygic administreras så snart det är praktiskt möjligt.

Tinat Imlygic är stabilt när det förvaras vid temperaturer mellan 2 °C och 25 °C och skyddat från ljus i originalinjektionsflaskan, i en spruta, eller i originalinjektionsflaskan och därefter i en spruta. Överskrid inte förvaringstiderna som anges i tabell 7 och tabell 8.

Om tinat Imlygic förvaras i originalinjektionsflaskan och därefter i en spruta:

- Samma temperaturintervall ska upprätthållas under hela förvaringstiden fram till administrering.
- Förvaringstiden i sprutan vid omgivningstemperatur upp till 25 °C får inte överskrida 2 timmar för 10⁶ (1 miljon) PFU/ml eller 4 timmar för 10⁸ (100 miljoner) PFU/ml (se tabell 7).
- Den längsta sammanlagda förvaringstiden (förvaringstiden i injektionsflaskan plus förvaringstiden i sprutan) får inte överskrida de tider som anges i tabell 8.

Imlygic får inte frysas igen när det har tinats. Kassera eventuellt tinat Imlygic i injektionsflaskan eller sprutan om det har förvarats längre än den specificerade tiden nedan.

Tabell 7. Maximal förvaringstid för tinat Imlygic i en spruta

	10 ⁶ (1 miljon) PFU/ml	10 ⁸ (100 miljoner) PFU/ml
2 °C till 8 °C	8 timmar	8 timmar
upp till 25 °C	2 timmar	4 timmar

Tabell 8. Maximal sammanlagd förvaringstid (förvaringstid i injektionsflaska plus förvaringstid i spruta) för tinat Imlygic

	10 ⁶ (1 miljon) PFU/ml	10 ⁸ (100 miljoner) PFU/ml
2 °C till 8 °C	24 timmar	1 vecka (7 dagar)
upp till 25 °C	12 timmar	24 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

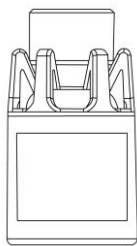
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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



ELLER

Figur 7. Injektionsflaska för engångsbruk utan klar plasthylsa



Injektionsflaskans lock är färgkodat: 10^6 (1 miljon) PFU/ml är ljusgrönt och 10^8 (100 million) PFU/ml är kungsblått.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Upptining av Imlygic-injektionsflaskor

- Före användning ska frusna Imlygic-injektionsflaskor tinas upp vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) tills Imlygic är flytande. Fullständig upptining av injektionsflaskor förväntas ta 30 till 70 minuter, beroende på omgivande temperatur. Snurra flaskan varsamt. Får EJ skakas.
- Injektionsflaskorna ska tinas upp och förvaras i originalkartongen fram till administreringen. Ljuskänsligt.

Hantering och administrering

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

- Använd skyddsrock/labbrock, skyddsglasögon eller ansiktsskärm och handskar då Imlygic bereds och administreras. Täck eventuella exponerade sår före administrering. Undvik kontakt med hud, ögon och slemhinnor.

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

Oavsiktlig exponering

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

Detta läkemedel innehåller genmodifierade organismer.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 december 2015
Datum för den senaste förnyelsen: 18 november 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan,

RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

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

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

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

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

- Utbildningsmaterial för läkare
- Informationspaket för patienter

Utbildningsmaterial för läkare ska innehålla:

- Produktresumé
 - Guide för hälso- och sjukvårdspersonal
 - Patientkort
- **Guide för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande huvuduppgifter:
- Information om risken för herpesinfektion hos patienter som behandlas med Imlygic
 - Information om risken för disseminerad herpesinfektion hos patienter med immunbrist som behandlas med Imlygic
 - Rekommendationer angående oavsiktlig exponering av hälso- och sjukvårdspersonal för Imlygic
 - Information om att alltid använda skyddsrock/labbrock, skyddsglasögon och handskar vid beredning och administrering av Imlygic
 - Information om att undvika att hud, ögon, slemhinnor samt händer utan handskar kommer i kontakt med injicerade lesioner eller kroppsvätskor hos behandlade patienter
 - Instruktioner om första hjälpen efter oavsiktlig exponering
 - Information om att hälso- och sjukvårdspersonal med försvagat immunsystem eller som är gravida inte ska bereda och administrera Imlygic

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

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

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

- Hälso- och sjukvårdspersonal ska ha lämplig utbildning och erfarenhet för att minimera risken för uppkomst av specificerade biverkningar hos patienter, hälso- och sjukvårdspersonal samt patienternas närstående
- Hälso- och sjukvårdspersonal samt stödpersonal måste ha fått utbildning om säker och lämplig förvaring, hantering och administrering av Imlygic och klinisk uppföljning av patienter som behandlas med Imlygic
- Patienterna ska förse med specificerad säkerhetsinformation och de ska informeras om vikten av att dela denna information med familj och vårdgivare
- Hälso- och sjukvårdspersonal ska ha fått utbildning om att notera satsnummer i patientjournalerna och på patientkortet vid samtliga injektioner och att ange satsnummer vid rapportering av biverkningar.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Imlygic 10^6 plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning
talimogen laherparepvek

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

1 injektionsflaska innehåller 1 ml av 1×10^6 (1 miljon) plackbildande enheter (PFU) talimogen laherparepvek.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska.

5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intralesionell användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i djupfryst tillstånd $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ till $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

Detta läkemedel innehåller genmodifierade organismer.
Oanvänt läkemedel ska kasseras enligt lokala rutiner.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1064/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Imlygic 10⁶ PFU/ml injektionsvätska
talimogene laherparepvec
Intralesionell användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Imlygic 10^8 plackbildande enheter (PFU)/ml injektionsvätska, lösning
talimogen laherparepvek

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

1 injektionsflaska innehåller 1 ml av 1×10^8 (100 miljoner) plackbildande enheter (PFU) talimogen laherparepvek.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intralesionell användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Detta läkemedel innehåller genmodifierade organismer.
Oanvänt läkemedel ska kasseras enligt lokala rutiner.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1064/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Imlygic 10⁸ PFU/ml injektionsvätska
talimogene laherparepvec
Intralesionell användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

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

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Din läkare kommer att ge dig ett patientkort. Läs det noggrant och följ anvisningarna på det.
- Visa alltid patientkortet när du träffar en läkare eller sjuksköterska eller åker till ett sjukhus.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Imlygic är och vad det används för

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

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

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

Du kommer inte att få Imlygic:

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får detta läkemedel.

Livshotande herpesinfektion

Livshotande herpesinfektion, inklusive spridning till annan del av kroppen långt bort från injektionsstället (disseminerad herpesinfektion), kan inträffa. Om du har nya eller förvärrade symtom ska du omedelbart tala om detta för läkare. Tala om för läkare om du har eller har haft ett nedsatt immunförsvar, om du har HIV/AIDS, blodcancer, benmärgscancer eller om du tar kortison eller något

annat läkemedel som försvagar immunförsvaret då du kan löpa högre risk att drabbas av livshotande herpesinfektion.

Oavsiktlig spridning av Imlygic till dig själv och andra

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

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

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

Tala om för dina närstående att:

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

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

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

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

Herpesinfektion

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

Infektion och fördröjd läkning vid injektionsstället

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

Autoimmuna reaktioner

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

Plasmocytom

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

Andningssvårigheter

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

Patienter utan någon tidigare herpesinfektion

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

Barn och ungdomar

Användning av Imlygic har studerats hos barn och unga vuxna i åldern 7 till ≤ 21 år med avancerade icke-centrala nervsystemstumörer lämpliga för direkt injektion. Användning av Imlygic har inte studerats hos barn yngre än 7 år.

Andra läkemedel och Imlygic

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

Graviditet och amning

Be läkare om råd:

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

Läkaren kommer att avgöra om Imlygic är rätt för dig.

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

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

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Imlygic innehåller natrium och sorbitol

Detta läkemedel innehåller 7,7 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska om 1 ml. Detta motsvarar 0,4 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller 20 mg sorbitol per injektionsflaska om 1 ml.

3. Hur Imlygic ges

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

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

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

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

Om du har glömt att få Imlygic

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

4. Eventuella biverkningar

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

Håll såren rena och täckta med förband för att minimera risken för bakterieinfektioner vid injektionsstället (cellulit).

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

Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som får Imlygic:

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

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

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

- Bakterieinfektion (cellulit), munsår (oral herpes)
- Tumörsmärta, infekterad tumör
- Trötthet, huvudvärk, yrsel och blekhet (lågt antal röda blodkroppar – anemi)
- Biverkningar förknippade med immunförsvaret:
 - feber, trötthet, viktnedgång, muskel- och ledvärk (förträngningar eller blockeringar av blodkärl – vaskulit)
 - andnöd, hosta, trötthet, aptitförlust, oavsiktlig viktörlust (lunginflammation – pneumonit)
 - ökat antal hudfläckar som är torra, röda och täckta av en silveraktig fjällande yta (förvärrad hudfjällning – förvärrad psoriasis)
 - rosa eller kolafärgad urin, skummande urin, högt blodtryck, vätskeretention (njurinflammation – glomerulonefrit)
- Uttorkning
- Förvirring, ångest, depression, yrsel, sömnsvårigheter (insomnia)
- Ont i örat, halsen, buken (magen), ljumsken, ryggen och armhålan
- Snabbare hjärtrytm vid vila (takykardi)
- Smärta, svullnad, värmekänsla och ömhet i ett ben eller i en arm på grund av en blodpropp i en ven (djup ventrombos), högt blodtryck (hypertoni), ansiktsrodnad
- Andnöd (dyspné), övre luftvägsinfektion
- Obehag i buken (magen)
- Färglösa hudområden (vitiligo), utslag, hudinflammation (dermatit)
- Allmän sjukdomskänsla
- Viktnedgång
- Sårkomplikationer, utsöndringar, blåmärken (svullnad), smärta efter behandlingen

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

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Imlygic ska förvaras

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

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

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

Detta läkemedel innehåller genmodifierade celler. Lokala rutiner ska följas.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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.
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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Följande information är endast avsedd för läkare och sjukvårdspersonal:

Detta läkemedel innehåller genmodifierade organismer. Personlig skyddsutrustning (såsom skyddsrock/labbrock, skyddsglasögon eller ansiktsskärm och handskar) ska bäras när talimogen laherparepvek bereds och administreras.

Byt handskar efter administreringen innan de injicerade lesionerna läggs om med täckförband. Torka av utsidan av täckförbandet med alkohol. Det rekommenderas att injektionsställena om möjligt alltid är täckta med luft- och vattentäta förband.

Upptining av Imlygic-injektionsflaskor

- Före användning ska frusna Imlygic-injektionsflaskor tinas upp vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) tills Imlygic är flytande. Fullständig upptining av injektionsflaskor förväntas ta 30 till 70 minuter, beroende på omgivande temperatur. Snurra flaskan varsamt. Får EJ skakas.
- Injektionsflaskorna ska tinas upp och förvaras i originalkartongen fram till administreringen. Ljuskänsligt.

Efter upptining

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

Tabell 1. Maximal förvaringstid för tinat Imlygic i en spruta

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

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.