FASS

Imlygic

Amgen

Injektionsvätska, lösning 1 miljoner PFU/ml
(Klar till halvtransparent vätska när den tinats från fruset tillstånd. Den kan innehålla vita, synliga, olikformade, virusinnehållande partiklar.)

Tumörer och rubbningar i immunsystemet

Aktiv substans:
Talimogen-laherparepvek

ATC-kod:
L01XL02

Läkemedel från Amgen omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Imlygic injektionsvätska, lösning 1 miljoner PFU/ml och 100 miljoner PFU/ml

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 13 oktober 2022.

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 viscerala organ (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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 Varningar och försiktighet).

Dosering

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

Patienter som behandlas med Imlygic måste förses med patientkortet och informeras om riskerna med 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

Behandlingsbesök	Behandlingsintervall	Maximal total injektionsvolym	Doskoncentration	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 maximal

Behandlingsbesök	Behandlingsintervall	Maximal total injektionsvolym	Doskoncentration	Prioritering av lesioner som ska injiceras
				a 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

Behandlingsbesök	Behandlingsintervall	Maximal total injektionsvolym	Doskoncentration	Prioritering av lesioner som ska injiceras
				efter storlek tills den maximala injektionsvolymen har nåtts.
Alla efterföljande behandlingsbesök (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 injekti

Behandlingsbesök	Behandlingsintervall	Maximal total injektionsvolym	Doskoncentration	Prioritering av lesioner som ska injiceras
				onerna 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 Farmakodynamik).

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.

Pediatrisk population

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

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 Hållbarhet, förvaring och hantering).

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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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

Före injektionen:

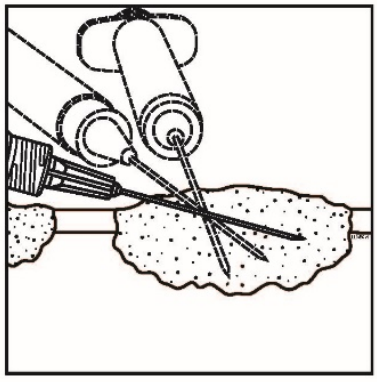
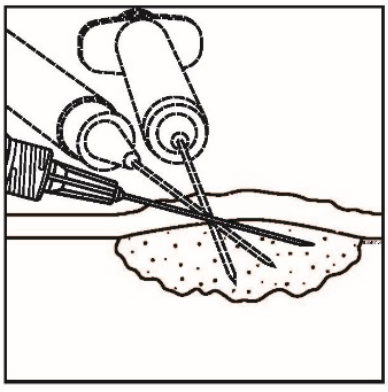
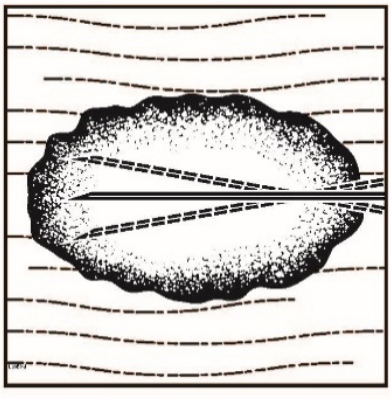
- Tina injektionsflaskorna med Imlygic vid rumstemperatur. Upptinade injektionsflaskor behöver inte administreras omedelbart (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Information om hur upptinade injektionsflaskor hanteras finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

- 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 instickställe och injicera Imlygic i lesionen i flera radiella gångar så långt nålen når för att få en jämn och fullständig spridning. Flera instickställen kan användas om lesionen är större än nålens radiella räckvidd.

Kutana lesioner	Subkutana lesioner	Nodala lesioner
		

Figur 1. Injektionsadministrering för kutana lesioner	Figur 2. Injektionsadministrering för subkutana 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 instickssället 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.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer 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 Biverkningar).

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 dos er 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 Kontraindikationer och Prekliniska uppgifter).

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 Hållbarhet, förvaring och hantering). 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 Hållbarhet, förvaring och hantering). Patienter ska också uppmanas att inte vidröra eller klia på injektionsställena, eftersom detta kan leda till oavsiktlig överföring av Imlygic till andra områden på kroppen eller till närstående.

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

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 Hållbarhet, förvaring och hantering).

I händelse av oavsiktlig överföring av Imlygic ska anvisningarna i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering 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 Biverkningar). 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 Biverkning ar).

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 WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

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.

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder/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 Varningar och försiktighet).

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 placentabarriären 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 Prekliniska uppgifter). 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 bröstmjölk. 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 Prekliniska uppgifter).

Trafik

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 Biverkningar) ska de uppmanas att vara försiktiga då de kör eller använder maskiner tills de är säkra på att talimogen laherparepvek inte påverkar dem negativt.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten av Imlygic utvärderades i den pivotala studien där 292 patienter fick minst 1 dos Imlygic (se avsnitt Farmakodynamik). 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 Varningar och försiktighet).

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 (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10) och mindre vanliga (≥ 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 instickssället
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Vanliga	Tumörsmärta, Infekterad tumör
Mindre vanliga	

	Plasmocytom vid injektionsstället*
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Perifert ödem
Vanliga	Anemi
Immunsystemet	
Vanliga	Immunmedierade händelser†*
Mindre vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Uttorkning
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Förvirring, Ångest, Depression, Yrsel, Sömnsvårigheter
Ögon	
Mindre vanliga	Herpeskeratit
Öron och balansorgan	
Vanliga	Öronsmärta
Hjärtat	
Vanliga	Takykardi
Blodkärl	
Vanliga	Djup ventrombos, Hypertoni, Rodnad
Andningsvägar, bröstkorg 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, Reaktioner vid injektionsstället§
Vanliga	Sjukdomskänsla, Smärta i armhålan
Undersökningar	
Vanliga	Viktminskning
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga	Sårkomplikationer, Sårutsöndringar, Blåmärken, Smärta vid förfarandet

§ Reaktioner 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.

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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering med Imlygic. Doser på upp till 4 ml vid en koncentration på 10^8 PFU/ml varannan vecka har administrerats i kliniska prövningar utan att ge några belägg för dosbegränsande toxicitet. Den högsta dosen 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 Varningar och försiktighet) och understödjande vård vid behov.

Farmakodynamik

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 antitumörimmunsvar 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 immunsvar 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 slemhinnemelanom, 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 µg/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 effektmåtten var total överlevnad (OS), total responsfrekvens (ORR) [PR+CR], tid till respons, responsperiod och tid tills behandlingssvikt (tid från randomisering till den första episoden av kliniskt relevant sjukdomsprogression där det inte förekommer någon respons efter progressionen eller fram till dödsfall).

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

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

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

	Studiens effektmått	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141

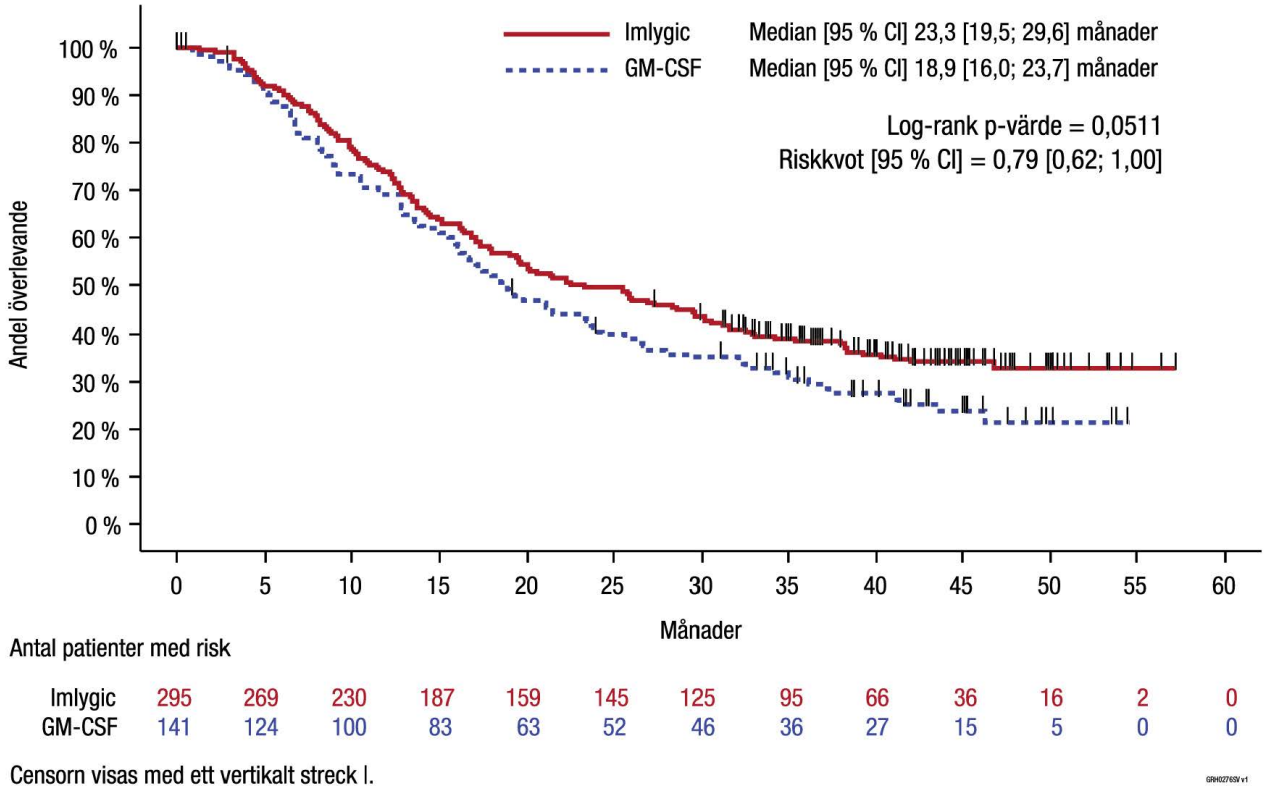
Frekvens för ihållande behandlingssvar	Primärt	16,3 % (n = 48) (95 % CI: 12,1; 20,5)	2,1 % (n = 3) (95 % CI: 0,0; 4,5)
		Oddskvot 8,9 (95 % CI: 2,7; 29,2) p < 0,0001	
Total svarsfrekvens (% CR, % PR)	Sekundärt	26,4 % (n = 78) (95 % CI: 21,4 %, 31,5 %) (10,8 % CR, 15,6 % PR)	5,7 % (n = 8) (95 % CI: 1,9 %, 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)	
	Sekundärt	4,1 månader	3,7 månader

Tid till behandlingssvar (median)			
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.

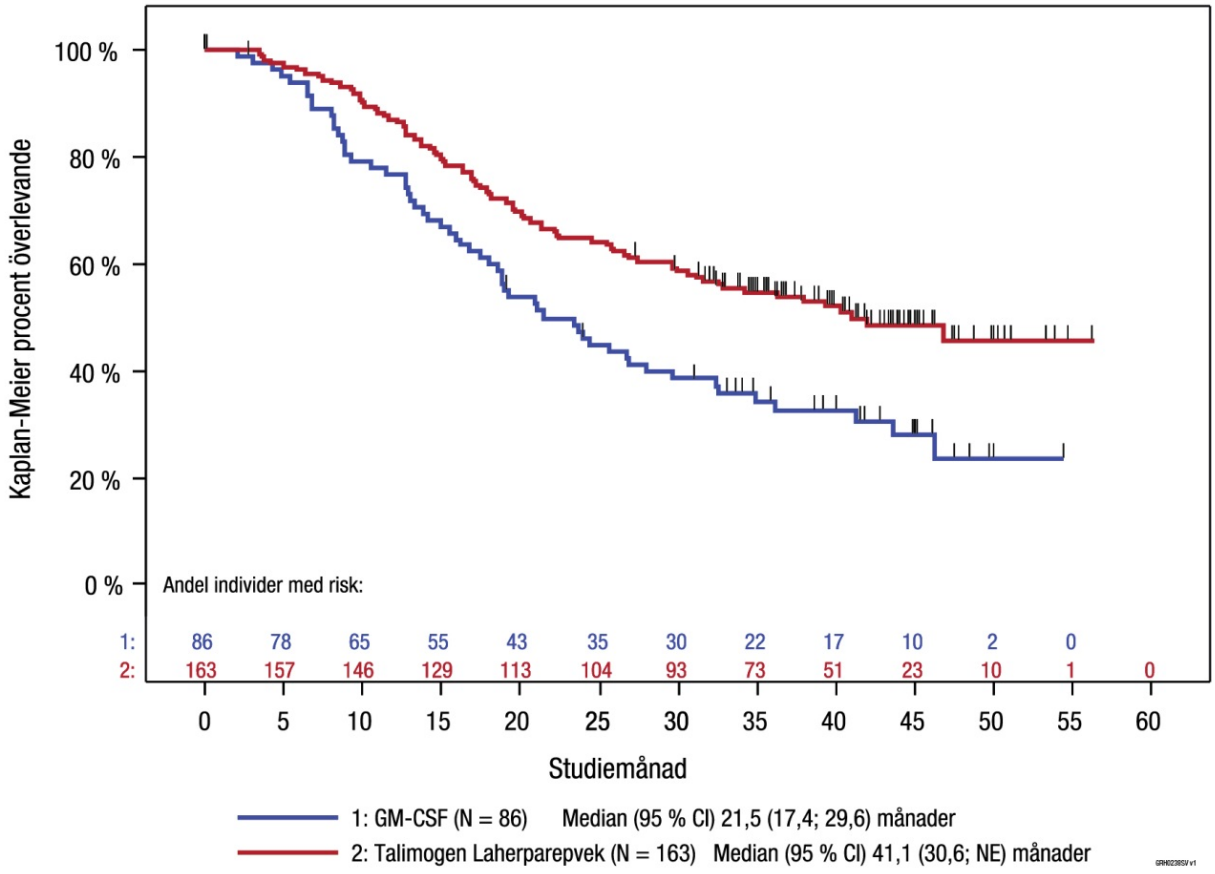
Tabell 5: Sammanfattning av resultaten från explorativa subgruppsanalyser i Imlygic-studie 005/05

	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.

Pediatrisk population

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

Farmakokinetik

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 värdförsvarsmekanismer (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 Farmakodynamik). 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 $TCID_{50}$-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 %)

Kroppsvätska/ställe	Patienter med detekterbart DNA under behandling (n = 60)
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.

Prekliniska uppgifter

Vid doser på upp till 4 x 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 dos er upp till 2 x 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 x 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 x 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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 Farmakodynamik).

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

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 x 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 x 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.

Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Natriumklorid
Myoinositol
Sorbitol (E420)
Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

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

Hållbarhet, förvaring och hantering

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 10^6 (1 miljon) PFU/ml eller 4 timmar för 10^8 (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

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 Hållbarhet, förvaring och hantering.

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 lesion erna 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.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning

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.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 1 miljoner PFU/ml Klar till halvtransparent vätska när den tinats från fruset tillstånd. Den kan innehålla vita, synliga, olikformade, virusinnehållande partiklar.
1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF
Injektionsvätska, lösning 100 miljoner PFU/ml Halvtransparent till ogenomskinlig vätska när den tinats från fruset tillstånd. Kan innehålla vita, synliga, olikformade, virusinnehållande partiklar.

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF