

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LOQTORZI 240 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон концентрат за инфузионен разтвор съдържа 240 mg торипалимаб (toripalimab).

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 40 mg торипалимаб (toripalimab).

Торипалимаб е имуноглобулин G4 (IgG4) хуманизирано моноклонално антитяло (mAb), произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, практически без видими частици. Концентратът за разтвор е с pH 5,5–6,5 и осмоларитет 260-340 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

LOQTORZI в комбинация с цисплатин и гемцитабин е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с рецидивиращ, неподдаващ се на операция или лъчетерапия, или метастатичен назофарингеален карцином.

LOQTORZI в комбинация с цисплатин и паклитаксел е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с нерезектабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен плоскоклетъчен езофагеален карцином.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекари с опит в лечението на рак.

Дозировка

Препоръчителната схема на прилагане на LOQTORZI е 240 mg на всеки 3 седмици (Q3W) като интравенозна инфузия в продължение на 60 минути за първата инфузия. Ако по време на първата инфузия не се появят значими реакции, свързани с нея, следващите инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути.

Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до максимална продължителност от 24 месеца.

Промени на дозата

Препоръчителните промени за овладяване на нежеланите реакции са дадени в Таблица 1.

Вижте кратката характеристика на продукта (КХП) на другите продукти, които ще се използват в комбинация с LOQTORZI.

Таблица 1: Препоръчителни промени в лечението за LOQTORZI

Нежелана реакция	Тежест ¹	Промени в лечението
Нежелани реакции, свързани с имунната система		
Пневмонит	Степен 2	Отлагане ²
	Степен 3 или 4	Окончателно прекратяване
Диария/колит	Степен 2 или 3	Отлагане ²
	Степен 4	Окончателно прекратяване
Хепатит	Увеличаване на аспартат аминотрансферазата (AST)/ аланин аминотрансферазата (ALT) до повече от 3 и до 5 пъти горната граница на нормата (ULN) или увеличаване на общия билирубин до повече от 1,5 и до 3 пъти ULN	Отлагане ²
	Увеличаване на AST или ALT до повече от 5 пъти ULN или увеличаване на общия билирубин до повече от 3 пъти ULN	Окончателно прекратяване
Ендокринопатии	Надбъбречна недостатъчност или хипофизит степен 2–4	Отлагане до клинично стабилизиране с хормонозаместителна терапия ²
	Хипертиреозидизъм или тиреоидит степен 3 или 4	Отлагане до клинично стабилизиране с подходящо медицинско лечение
	Захарен диабет степен 3–4	Отлагане до клинично стабилизиране с антихипергликемична (инсулинова) терапия
	Хипотиреоидизъм степен 1–4	Лечение с хормонозаместителна терапия без прекъсване на торипалимаб
Нефрит с бъбречна дисфункция	Повишен креатинин в кръвта степен 2–3	Отлагане ²
	Повишен креатинин в кръвта степен 4	Окончателно прекратяване
Състояния с ексфолиативен дерматит	Предполагам синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) или лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	Отлагане ²

Нежелана реакция	Тежест ¹	Промени в лечението
Нежелани реакции, свързани с имунната система		
	Потвърден SJS, TEN или DRESS	Окончателно прекратяване
Миокардит	Степен 2, 3 или 4	Окончателно прекратяване
Миозит	Степен 2–3	Отлагане или окончателно прекратяване в зависимост от тежестта ²
	Степен 4	Окончателно прекратяване
Други нежелани реакции (включително, но не само, неврологична токсичност, панкреатит, ирит, увеит, имуносвързан цистит и имуносвързан възпалителен артрит)	Степен 2–3	Отлагане или окончателно прекратяване в зависимост от типа и тежестта ²
	Степен 4	Окончателно прекратяване
Реакции, свързани с инфузията		
Реакции, свързани с инфузията	Степен 1 или 2	Прекъсване или забавяне на скоростта на инфузията
	Степен 3 или 4	Спиране на инфузията. Окончателно прекратяване

¹Въз основа на Общите терминологични критерии за нежеланите събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI) версия 5.0

²Възобновете LOQTORZI при пациенти с отшумяване до степен 0–1 след намаляване на дозата на кортикостероидите. Окончателно прекратете, ако не е по-малко от степен 1 в рамките на 12 седмици от започване на стероидите или при невъзможност за намаляване на преднизон до 10 mg на ден или по-малко (или еквивалент) в рамките на 12 седмици от започване на стероидите, или при ендокринопатии – невъзможност за клинично стабилизиране с хормонозаместителна терапия.

Карта на пациента

Всички лекари, предписващи LOQTORZI, трябва да информират пациентите относно картата на пациента, в която се обяснява какво да правят, ако получат някакъв симптом на нежелани реакции, свързани с имунната система. Лекарят ще предостави такава карта на всеки пациент.

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 или повече години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Няма достатъчно данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, за да се дадат препоръки за дозиране (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Няма достатъчно данни при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, за да се дадат препоръки за дозиране (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на LOQTORZI при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

LOQTORZI е предназначен само за интравенозно приложение и трябва да се прилага чрез инфузия. Първата инфузия трябва да се приложи в продължение на 60 минути чрез инфузионна помпа през вграден в системата филтър (размер на порите 0,2 микрона или 0,22 микрона). Ако по време на първата инфузия не се появят реакции, свързани с нея, следващите инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути.

Когато се прилага в същия ден като химиотерапията, LOQTORZI трябва да се приложи преди химиотерапията през различна интравенозна система.

За инструкции относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Нежелани реакции, свързани с имунната система

При пациенти, лекувани с антитела, блокиращи пътя на протеина (рецептора) за програмирана клетъчна смърт-1/лиганда на програмираната смърт-1 (PD-1/PD-L1), включително торипалимаб, могат да се появят свързани с имунната система нежелани реакции, които могат да бъдат тежки или летални. Въпреки че имуносвързаните нежелани реакции обикновено възникват по време на лечение с блокиращи PD-1/PD-L1 антитела, симптомите могат да се появят и след преустановяване на лечението. Имуносвързани нежелани реакции могат да се появят във всеки орган или тъкан и могат да засегнат повече от една система на организма едновременно. Важните имуносвързани нежелани реакции, изброени в този раздел, не включват всички възможни тежки и летални имуносвързани реакции.

Ранното идентифициране и овладяване на имуносвързаните нежелани реакции са от съществено значение за осигуряване на безопасна употреба на блокиращи PD-1/PD-L1 антитела. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за симптоми и признаци на имуносвързани нежелани реакции. Клиничните химични показатели, включително чернодробни ензими, креатинин и функция на щитовидната жлеза, трябва да се оценяват в началото и периодично по време на лечението. В случаи на предполагаеми имуносвързани нежелани реакции трябва да се започне подходящо изследване, за да се изключат алтернативни етиологии, включително инфекция. Лечебният процес трябва да започне незабавно, включително консултация със специалист, ако е подходящо.

Лечението с торипалимаб трябва да бъде отложено или окончателно прекратено в зависимост от вида и тежестта на нежеланата реакция (вж. точка 4.2). Ако лечението с торипалимаб трябва да бъде отложено или окончателно прекратено, приложете системна кортикостероидна терапия (1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент) до подобрение до степен 1 или по-малка. Ако има съмнение за миокардит, започнете с високи дози стероиди (напр. метилпреднизолон 1 g/ден интравенозно в продължение на 3–5 дни). При подобрение до степен 1 или по-малка започнете постепенно намаляване на кортикостероидите. Обмислете приложението на други системни имуносупресори при пациенти, чиито имуносвързани нежелани реакции не се контролират с

кортикостероидна терапия. При необходимост трябва да бъде назначена хормонозаместителна терапия за ендокринопатии.

Лечението с торипалимаб може да бъде възобновено в рамките на 12 седмици след последната доза торипалимаб, ако нежеланата реакция се възстанови до степен ≤ 1 и дозата на кортикостероида е намалена до ≤ 10 mg преднизон или еквивалент на ден.

Лечението с торипалимаб трябва да се прекрати окончателно при всяка имуносвързана нежелана реакция степен 3, която се повтори, и при всяка токсичност степен 4, с изключение на ендокринопатии, които се контролират с хормонално заместване (вж. точки 4.2 и 4.8).

По-долу са разгледани насоки за контролиране на токсичността при нежелани реакции, които не изискват непременно системни стероиди (напр. ендокринопатии и кожни реакции).

Имуносвързан пневмонит

Торипалимаб може да причини имуносвързан пневмонит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на пневмонит. Подозренията за пневмонит трябва да се потвърдят с рентгенография и да се изключат други причини. Пациентите трябва да се лекуват с промени в лечението с торипалимаб и кортикостероиди, както е клинично показано (вж. точка 4.2 и указанията за лечение с кортикостероиди в точка 4.4 по-горе).

Имуносвързан колит

Торипалимаб може да причини имуносвързан колит, който може да се прояви с диария (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на колит, и да се лекуват с промени в лечението с торипалимаб, антидиарийни средства и кортикостероиди, както е клинично показано (вж. точка 4.2 и указанията за лечение с кортикостероиди в точка 4.4 по-горе). В случаи на рефрактерен на кортикостероиди колит обмислете повторение на инфекциозното изследване, за да изключите алтернативни етиологии. Съобщава се за инфекция/реактивиране на цитомегаловирус (CMV) при пациенти, получаващи други блокиращи PD-1/PD-L1 антитела с рефрактерен на кортикостероиди имуносвързан колит.

Хепатотоксичност и имуносвързан хепатит

Торипалимаб може да причини имуносвързан хепатит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за промени в чернодробната функция периодично и както е показано въз основа на клиничната оценка. Пациентите трябва да се лекуват с промени в лечението с торипалимаб (вж. точка 4.2) и кортикостероиди, както е клинично показано (вж. указанията за лечение с кортикостероиди в точка 4.4 по-горе).

Имуносвързани ендокринопатии

Надбъбречна недостатъчност

Торипалимаб може да причини първична или вторична надбъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност. При надбъбречна недостатъчност степен 2–4 лечението с торипалимаб трябва да бъде отложено, докато пациентът стане клинично стабилен на физиологична хормонозаместителна терапия (вж. точка 4.2).

Хипофизит

Торипалимаб може да причини имуносвързан хипофизит (вж. точка 4.8). Хипофизитът може да се прояви с остри симптоми, свързани с ефекти, дължащи се на масата, като главоболие, фотофобия или дефекти в зрителното поле. Хипофизитът може да причини хипопитуитаризъм. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипофизит. При хипофизит степен 2–4 лечението с торипалимаб трябва да бъде отложено, докато пациентът стане клинично стабилен на физиологична хормонозаместителна терапия (вж. точка 4.2).

Нарушения на щитовидната жлеза

Торипалимаб може да причини имуносвързани нарушения на щитовидната жлеза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на нарушения на щитовидната жлеза преди и периодично по време на лечението и както е показано въз основа на клиничната оценка.

Хипотиреоидизмът може да се лекува със заместителна терапия без прекъсване на лечението с торипалимаб и без кортикостероиди (вж. точка 4.2). Тиреоидитът може да се прояви със или без съпътстваща дисфункция на щитовидната жлеза. Тиреоидитът и хипертиреоидизмът могат да се лекуват симптоматично, което може да включва супресия на щитовидната жлеза и/или кортикостероидна терапия при остър тиреоидит. Лечението с торипалимаб трябва да бъде отложено при тиреоидит или хипертиреоидизъм степен ≥ 3 , докато пациентът не стане клинично стабилен. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за хипотиреоидизъм, който може да се появи след хипертиреоидизъм или тиреоидит. Функцията на щитовидната жлеза и нивата на хормоните трябва да се наблюдават, за да се осигури подходящо хормонално заместване.

Захарен диабет тип I, който може да се прояви с диабетна кетоацидоза

Торипалимаб може да причини имуносвързан захарен диабет тип I (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за хипергликемия или други признаци и симптоми на диабет. Трябва да се започне лечение с инсулин за диабет тип I, както е показано клинично, и лечението с торипалимаб трябва да бъде отложено при пациенти с хипергликемия степен ≥ 3 . Лечението с торипалимаб може да бъде възобновено, когато диабетът е контролиран с медикаментозно лечение, включително инсулинова терапия, и пациентът е клинично стабилен (вж. точка 4.2).

Имуносвързан нефрит

Торипалимаб може да причини имуносвързан нефрит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за промени в бъбречната функция и да се изключат други причини за бъбречна дисфункция. Лечението с торипалимаб трябва да бъде променено (вж. точка 4.2) и да се започне лечение с кортикостероиди, както е клинично показано (вж. указанията за лечение с кортикостероиди в точка 4.4 по-горе).

Имуносвързани кожни нежелани реакции

Торипалимаб може да причини имуносвързан обрив или дерматит (вж. точка 4.8). Съобщава се за ексфолиативен дерматит, включително синдром на Stevens-Johnson, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми, и токсична епидермална некролиза при пациенти, получаващи блокиращи PD-1/PD-L1 антитела. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за кожни нежелани реакции и да бъдат лекувани с промени в лечението с торипалимаб (вж. точка 4.2) и кортикостероиди, както е клинично показано (вж. указанията за лечение с кортикостероиди в точка 4.4 по-горе).

Имуносвързан миокардит

Торипалимаб може да причини имуносвързан миокардит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миокардит. Ако има съмнение за миокардит, трябва незабавно да се започне лечение с високи дози стероиди и да се проведе незабавна кардиологична консултация с диагностични изследвания съгласно настоящите клинични ръководства. Пациентите трябва да се лекуват с промени в лечението с торипалимаб (вж. точка 4.2) и кортикостероиди, както е клинично показано (вж. насоките за лечение с кортикостероиди в точка 4.4 по-горе). Обмислете добавяне на имunosупресори, ако събитието не се подобри в рамките на 48 часа след започване на кортикостероидната терапия.

Имуносвързан миозит

Торипалимаб може да причини имуносвързан миозит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миозит. При съмнение за миозит проследявайте серийно алдолазата и креатинкиназата и обмислете диагностично изследване в съответствие с настоящите клинични насоки. Пациентите трябва да се лекуват с промени в лечението с

торипалимаб (вж. точка 4.2) и кортикостероиди, както е клинично показано (вж. насоките за лечение с кортикостероиди в точка 4.4 по-горе).

Други имуносвързани нежелани реакции

Като се има предвид механизмът на действие на торипалимаб, могат да възникнат други потенциални имуносвързани нежелани реакции, включително потенциално сериозни събития (напр. енцефалит, демиелинизираща невропатия [включително синдром на Guillain Barré], миастеничен синдром, саркоидоза, васкулит, рабдомиолиза). Клинично значимите имуносвързани нежелани реакции, съобщени при по-малко от 1% от пациентите, лекувани с торипалимаб в клинични проучвания, включват панкреатит, ирит, увеит, имуносвързан възпалителен артрит и имуносвързан цистит. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на имуносвързани нежелани реакции и да бъдат лекувани с промени в лечението с торипалимаб (вж. точка 4.2) и кортикостероиди, както е клинично показано (вж. указанията за лечение с кортикостероиди в точка 4.4 по-горе).

Нежелани реакции, свързани с трансплантация

При постмаркетингови условия, при пациенти, лекувани с инхибитори на PD-1, има съобщения за отхвърляне на трансплантиран солиден орган. Лечението с торипалимаб може да увеличи риска от отхвърляне при реципиенти с трансплантация на солиден орган. При тези пациенти трябва да се прецени ползата от лечението с торипалимаб спрямо риска от възможно отхвърляне на орган.

Летални и други сериозни усложнения могат да възникнат при пациенти, които са получили алогенна трансплантация на хематопоеични стволови клетки (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) преди или след лечение с блокиращо PD-1/PD-L1 анти тяло.

Усложненията, свързани с трансплантацията, включват свръхостра реакция на присадката срещу приемника (graft-versus-host-disease, GVHD), остра GVHD, хронична GVHD, вено-оклузивна болест на черния дроб след кондициониране с намален интензитет и фебрилен синдром, изискващ използването на стероиди, без установена инфекциозна причина. Тези усложнения могат да настъпят въпреки терапевтичната намеса между блокадата на PD-1/PD-L1 и алогенната HSCT. Проследявайте внимателно пациентите за признаци на усложнения, свързани с трансплантацията, и се намесвайте своевременно. Преценете ползата спрямо рисковете от лечението с блокиращо PD-1/PD-L1 анти тяло преди или след алогенна HSCT.

Реакции, свързани с инфузията

Торипалимаб може да предизвика тежки и потенциално животозастрашаващи реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията. Пациентите трябва да бъдат лекувани с промени в лечението с торипалимаб и поддържащи грижи, както е клинично показано (вж. точка 4.2). При пациенти с реакции, свързани с инфузията, може да се обмисли премедикация с антипиретици и антихистамини за намаляване на риска от последващи реакции, свързани с инфузията.

Пациенти, изключени от клинични проучвания

Пациенти с активни инфекции (активна туберкулоза или хепатит В, С или HIV инфекция), имунокомпрометирано състояние (системни кортикостероиди >10 mg дневно еквиваленти на преднизон в рамките на 2 седмици от рандомизирането), активни, системни автоимунни заболявания (с изключение на контролиран хипотиреоидизъм или захарен диабет), активни или нелекувани метастази в централната нервна система, функционален статус (PS) ≥ 2 по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) или анамнеза за интерстициална белодробна болест не са подходящи за включване в клинични проучвания на торипалимаб. Има ограничена информация при пациенти с тежко бъбречно или умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

При липса на данни торипалимаб трябва да се използва внимателно в тези популации след внимателна оценка на съотношението между ползите и рисковете за пациента.

Помощно вещество с известно действие

Лекарството съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействията. Тъй като торипалимаб се очисти от кръвообращението чрез катаболизъм, не се очакват метаболитни лекарствени взаимодействия. Торипалимаб не е субстрат за цитохром P450 или на транспортерите на активните вещества. Торипалимаб не е цитокин и е малко вероятно да бъде модулатор на цитокини. Освен това не се очаква фармакокинетично (РК) взаимодействие на торипалимаб с нискомолекулни активни вещества. Няма данни за взаимодействие, медирано от неспецифичния клирънс на антитела посредством разграждане в лизозомите.

Употребата на системни кортикостероиди или имunosупресори преди започване на лечението с торипалимаб трябва да се избягва тъй като те потенциално могат да повлияят фармакодинамичната активност и ефикасност на торипалимаб. След започване на лечението с торипалимаб обаче могат да се използват системни кортикостероиди или други имunosупресори за лечение на свързани с имунната система нежелани реакции (вж. точка 4.4). Кортикостероидите могат да се използват и като премедикация, когато торипалимаб се използва в комбинация с химиотерапия като антиеметична профилактика и/или за облекчаване на свързаните с химиотерапията нежелани реакции.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с торипалимаб и най-малко 4 месеца след последната доза торипалимаб.

Бременност

Липсват данни за употребата на торипалимаб при бременни жени. Не са провеждани проучвания при животни с торипалимаб; проучванията при животни обаче показват, че инхибирането на пътя PD-1/PD-L1 може да доведе до повишен риск от имуносвързано отхвърляне на развиващия се плод и да доведе до смърт на плода (вж. точка 5.3). Известно е, че човешкият имуноглобулин G4 (IgG4) преминава през плацентарната бариера, поради което торипалимаб може потенциално да се предаде от майката на развиващия се плод. Торипалимаб не трябва да се използва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен ако клиничната полза не надвишава потенциалния риск.

Кърмене

Не е известно дали торипалимаб се екскретира в кърмата. Известно е, че антителата (включително IgG4) се екскретират в кърмата; не може да се изключи риск за новороденото/кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с торипалимаб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Ако жената избере да се лекува с торипалимаб, тя трябва да бъде инструктирана да не кърми, докато получава торипалимаб и поне 4 месеца след последната доза торипалимаб.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на торипалимаб върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Торипалимаб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти се съобщава за световъртеж и умора след прилагането на торипалимаб (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Торипалимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина (вж. точка 4.2)

Безопасността на торипалимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, е оценена при 403 пациенти с NPC или плоскоклетъчен карцином на хранопровода (oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC), получаващи 240 mg торипалимаб на всеки 3 седмици, в проучванията JUPITER-02 или JUPITER-06. Средната продължителност на лечението при тези пациенти е 6,5 месеца (диапазон 1 ден–2,1 години). Честотите, посочени по-долу и в Таблица 2, се основават на всички докладвани нежелани лекарствени реакции, независимо от оценката на изследователя за причинно-следствената връзка. При тази популация пациенти най-честите нежелани реакции са анемия (44,9%), левкопения (41,7%), неутропения (39,0%), тромбоцитопения (30,3%), гадене (29,8%), повръщане (27,3%), намален апетит (23,8%), обрив (23,8%), умора (23,6%), отклонения в чернодробните функционални показатели (22,3%), хипотиреоидизъм (18,4%), запек (16,6%), невропатия (15,1%), колит (14,1%), пирексия (13,6%), кашлица (11,4%), сърбеж (11,4%), намален бъбречен креатининов клирънс (11,2%) и хипонатриемия (10,2%). Честотите на нежеланите реакции от степен 3–5 при пациенти с NPC са 81,5% за комбинираната терапия с торипалимаб и 83,9% само за химиотерапия, а при пациенти с OSCC са 24,9% за комбинираната терапия с торипалимаб и 13,6% само за химиотерапия.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при клинични проучвания на торипалимаб като монотерапия или в комбинация с химиотерапия, са изброени в Таблица 2. Нежеланите реакции са представени по системно-органен клас и по честота. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 включва само нежеланите лекарствени реакции, свързани с лечението. Честотата на нежеланите реакции от клиничните проучвания се основава на честотата на нежеланите събития по всякакви причини, при което част от събитията на нежелана реакция могат да имат други причини, различни от лекарствения продукт, като например заболяването, други лекарства или несвързани причини. Нежеланите реакции, съобщени в клиничните проучвания, са представени по системно-органен клас и по честота.

Данните за безопасност се основават на 1 514 пациенти с експозиция на торипалимаб (от които 1 000 пациенти са с експозиция на монотерапия с торипалимаб, а 514 пациенти са с комбинация с химиотерапия), със средна (диапазон от 0,03 месеца до 35,9 месеца) продължителност на експозицията на торипалимаб 7,0 месеца и медиана на продължителността на експозицията 3,7 месеца (интерквартилен диапазон 8,7 месеца) в 15 клинични проучвания фаза 1, 2 или 3. Вижте точка 5.1 за информация относно демографските и изходните характеристики на участниците в основните клинични проучвания.

Когато торипалимаб се прилага в комбинация с химиотерапия, вижте КХП на съответните компоненти на комбинираната терапия преди започване на лечението.

Таблица 2: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с торипалимаб

Инфекции и инфестации	
Много чести	инфекция на горните дихателни пътища
Чести	пневмония, инфекция на пикочните пътища, инфекция (неуточнена по място или патоген), ушни инфекции ¹ , инфекции на зъбите и меките тъкани в устната кухина ² , инфекция с херпес симплекс/херпес зостер
Нечести	конюнктивит, гингивит, инфекции на кожата и подкожната тъкан ³ , кожни инфекции, бактериемия, инфекция на пръстите на краката, паронихия/дерматофития на ноктите, остеомиелит, белодробна туберкулоза
Редки	дивертикулит, реактивиране на хепатит В, мускулен абсцес, уросепсис
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Чести	туморна болка
Нечести	кръвоизлив в тумора, разкъсване на тумора
Редки	миелодиспластичен синдром
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	анемия, левкопения, неутропения, тромбоцитопения
Чести	левкоцитоза, неутрофилия, лимфопения
Нечести	коагулопатия, костномозъчна недостатъчност, миелосупресия
Редки	еозинопения, панцитопения
Нарушения на имунната система	
Нечести	свръхчувствителност/серумна болест
Нарушения на ендокринната система	
Много чести	хипотиреоидизъм
Чести	хипертиреоидизъм
Нечести	тиреоидит, надбъбречна недостатъчност/понижен кортизол, нарушение на щитовидната жлеза (с изключение на хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм), хипофизит/синдром на празната села
Редки	хиперпаратиреоидизъм, хипопитуитаризъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	намален апетит, хипонатриемия, намаляване на теглото, хипопротеинемия, хипергликемия, хипокалиемия, хиперурикемия/подагра
Чести	хипохлоремия, хипомагнезиемия, хипокалциемия, хипофосфатемия, хиперкалиемия, хиперкалциемия, хипогликемия, дехидратация
Нечести	електролитен дисбаланс, хиперфосфатемия, хипернатриемия, нарушение на киселинно-алкалното равновесие ⁴ , захарен диабет, недохранване, хиповолемия
Редки	хиполипидемия
Психични нарушения	
Чести	хиперсомния/безсъние
Нечести	депресия/дисфория, тревожност
Редки	психично разстройство, тик
Нарушения на нервната система	
Много чести	невропатия ⁵
Чести	замайване, главоболие, невротоксичност, дисгеузия
Нечести	сънливост, синкоп, енцефалопатия, епилепсия, тремор, увреждане на паметта, дизартрия, нарушение на нервната система, нарушение на говора
Редки	нарушение на вниманието, интракраниален кръвоизлив, параплегия
Нарушения на очите	
Чести	замъглено зрение
Нечести	възпаление на очите ⁶ , нарушение на движението на очите, папилоедем
Редки	блефарохалаза, глаукомни циклични кризи, хиперметропия, кръвоизлив в ретината
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести	нарушение на ухото ⁷
Нечести	вертиго, глухота

Сърдечни нарушения	
Много чести	аритмия ⁸
Нечести	перикарден излив, сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция, миокардит/имуномедиран миокардит, миокардно увреждане/миокардна исхемия, сърдечен дискомфорт
Редки	заболяване на аортната клапа, сърдечно заболяване
Съдови нарушения	
Чести	хипертония, хипотония/ортостатична хипотония, емболия и тромбоза
Нечести	флебит
Редки	аортна аневризма, зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	кашлица
Чести	диспнея, пневмонит/имуномедирано белодробно заболяване/интерстициално белодробно заболяване, нарушения на горните дихателни пътища ⁹ , хемоптиза, епистаксис, плеврален излив, хълцане, дисфония, алергичен ринит
Нечести	назална конгестия, дихателна недостатъчност, бронхоспазм, нарушение на синусите, аспирационна пневмония, увеличено отделяне на храчки, трахеоезофагеална фистула
Редки	хидроторакс, плеврит, удебеляване на гласните струни
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене/диспепсия/оригване, повръщане, запек/дисхезия, колит/диария, коремна болка
Чести	стоматит, подуване на корема/метеоризъм, сухота в устата, дисфагия, зъбобол, стомашно-чревен кръвоизлив, гастроезофагеална рефлуксна болест/хиперхлорхидрия
Нечести	чревна обструкция/субилеус, гастрит, гастроентерит, обструкция на хранопровода, панкреатит, прокталгия, стомашно разстройство, стомашна язва, стомашно-чревно разстройство, стомашна дилатация, стомашна фистула, орална хипоестезия
Редки	фекалом, язва на хранопровода, нарушение на панкреаса, чревна пневматоза, подуване на езика, промяна в цвета на езика
Хепатобилиарни нарушения	
Много чести	хипербилирубинемия/жълтеница
Чести	хепатит ¹⁰ , увеличаване на общото количество жлъчни киселини
Нечести	чернодробна болка, холецистит, чернодробна стеатоза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	обрив ¹¹ , пруритус
Чести	алопеция, витилиго, нарушение на пигментацията
Нечести	нощни изпотявания, нарушения на кожата, екسفолване на кожата, хиперхидроза, суха кожа, кожни язви, промени в цвета на кожата, псориазис, реакция на фоточувствителност, хиперпигментация на кожата
Редки	дерматомиозит, левкодерма, невродермит, онихомадеза, болка по кожата, паникулит, пемфигус, сенилна пурпура, телеангиектазия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	мускулно-скелетна болка
Чести	мускулна слабост, артрит/намален обхват на движение на ставите/периартрит
Нечести	мускулни спазми, междупрешленна дискова протрузия, миоцит
Редки	образуване в крайник
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много чести	протеинурия, хематурия
Чести	бъбречно увреждане/нефропатия
Нечести	полакиурия, хидронефроза, пиелокалиектазия, дилатация на уретера
Редки	неинфекциозен цистит, хидроуретер, имуномедирано бъбречно заболяване
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	

Нечести	доброкачествена простатна хиперплазия, болка в гърдите, генитален оток, оток на скротума
Редки	хипоменорея, менорагия, менструални нарушения, нередовна менструация, калцификация на простатата, вулвовагинално възпаление
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора, пирексия, болка ¹²
Чести	оток, грипозно заболяване, оток на лицето, втрисане, нарушение на очите ¹³
Нечести	болка в лицето, подуване, нарушена регулация на телесната температура, жажда
Редки	реакции на мястото на приложение, хиперплазия, болка от медицинското изделие, отделяне на секрет
Изследвания	
Много чести	отклонения в чернодробните функционални показатели, отклонения във функционалните показатели на щитовидната жлеза, повишени или понижени липиди, отклонения при анализа на урината ¹⁴
Чести	намален бъбречен креатининов клирънс, намалена креатинфосфокиназа в кръвта/повишена креатинфосфокиназа в кръвта, повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта, повишена амилаза, отклонение в броя на лимфоцитите/отклонение в броя на моноцитите, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена урея в кръвта, повишено тегло, повишена липаза, отклонения в електрокардиограмата, повишен С-реактивен протеин, положителен резултат за окултна кръв, отклонения в резултатите от сърдечни изследвания ¹⁵
Нечести	увеличен брой тромбоцити, положителен резултат за антитела спрямо щитовидната жлеза, отклонение в броя на еозинофилите, увеличен пролактин в кръвта, намален тестостерон в кръвта, увеличен фоликулостимулиращ хормон в кръвта, увеличен лутеинизиращ хормон в кръвта, намалено отделяне на урина
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Нечести	реакция, свързана с инфузията, контузия/мускулно нараняване, фрактура на ребро

Следните термини представляват група от свързани събития, които описват заболяване, а не единично събитие.

¹Инфекциите на ухото включват мастоидит, мирингит и възпаление на средното ухо

²Инфекциите на зъбите и меките тъкани в устната кухина включват орална кандидоза, перикоронит и пародонтит.

³Инфекциите на кожата и подкожната тъкан включват целулит, фоликулит и подкожен абсцес.

⁴Нарушението на киселинно-алкалното равновесие включва метаболитна ацидоза, метаболитна алкалоза и метаболитно нарушение.

⁵Невропатията включва анестезия, аносмия, формикация, хипоестезия, симптом на Lhermitte, увреждане на нервите, периферна невропатия, парестезия, паросмия, периферна моторна невропатия, периферна сензорна невропатия, парализа на перонеалния нерв, парализа на езика, нарушение на шестия нерв, увреждане на шестия нерв и парализа на гласните струни.

⁶Възпалението на очите включва възпаление на очите, ирит, кератит и увеит.

⁷Нарушението на ухото включва болка в ухото, нарушение на евстахиевата тръба, хипоакузия, възпаление на средното ухо, оторея и тинитус.

⁸Въз основа на стандартен запис, включваща брадиаритмии и тахиаритмии.

⁹Нарушенията на горните дихателни пътища включват катар, сухота в гърлото, оток на ларинкса, болка в ларинкса, запушване на носа, риналгия, ринорея и дразнене на гърлото.

¹⁰Хепатитът включва предизвикано от лекарства чернодробно увреждане, чернодробна недостатъчност, отклонения в чернодробната функция и имуномедиран хепатит.

¹¹Обривът включва дерматит, акнеiformен дерматит, алергичен дерматит, лекарствен обрив, екзема, еритема, еритема мултиформе, дерматит на ръцете, синдром на палмарно-плантарната еритроидизестезия, папула, обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, везикуларен обрив, кожни плаки и уртикария.

¹²Болката включва дискомфорт в гръдния кош, болка в гръдния кош, болка в очите, болка в лимфните възли, некардиална болка в гръдния кош, болка.

¹³Нарушенията на очите включват катаракта, диплопия, сухота в очите, сърбеж на очите и оток на очите.

¹⁴Отклоненията в анализа на урината включва наличие на билирубин в урината, наличие на кристали в урината, наличие на глюкоза в урината, повишена урея в урината, цилиндрични структури в урината, наличие на цилиндрични структури в урината, наличие на седимент в урината, повишен билирубин в урината, наличие на кетонни тела в урината, повишен уробилиноген в урината и наличие на бели кръвни клетки в урината.

¹⁵Отклоненията в сърдечните изследвания включват повишена МВ фракция на креатин фосфокиназата в кръвта, повишен мозъчен натриуретичен пептид и повишен тропонин.

Описание на избрани нежелани реакции

Данните за следните имуносвързани нежелани реакции се основават на 403 пациенти, които са получавали торипалимаб в доза 240 mg Q3W в комбинация с химиотерапия с платина и гемцитабин (n=146) или в комбинация с цисплатин и паклитаксел (n=257). Насоките за лечение на тези нежелани реакции са описани в точки 4.2 и 4.4.

Имуносвързани нежелани реакции (вж. точка 4.4)

Имуносвързан пневмонит

Имуносвързан пневмонит е настъпил при 3,2% (13/403) от пациентите, получаващи торипалимаб в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06, включително 2 нежелани реакции степен 3 (0,5%) и 7 нежелани реакции степен 2 (1,7%). Медианата на времето до появата на пневмонит е 5,4 месеца (диапазон от 1,3 до 16,6 месеца). Медианата на продължителността е 2,8 месеца (диапазон от 0,8 до 20,9 месеца). Кортикостероиди са прилагани при 69,2% (9/13) от пациентите. Окончателно прекъсване е настъпило при трима (0,7%) пациенти, а отлагане на лечението с торипалимаб при петима (1,2%) пациенти. Имуносвързаният пневмонит е отзвучал при 31,0% (4/13) от пациентите.

Имуносвързан колит

Имуносвързан колит е настъпил при 0,7% (3/403) от пациентите, получаващи торипалимаб в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06, включително 2 нежелани реакции степен 3 (0,5%) и 1 нежелана реакция степен 2 (0,2%). Медианата на времето до появата на колит е 3,7 месеца (диапазон от 1,5 до 5,1 месеца). Медианата на продължителността е 1,3 месеца (диапазон от 1,3 до 1,3 месеца). Кортикостероиди са прилагани при 66,7% (2/3) от тези пациенти. Окончателно прекъсване е настъпило при двама (0,5%) пациенти, а отлагане на лечението с торипалимаб при един (0,2%) пациент. Имуносвързаният колит е отзвучал при 33% (1/3) от тези пациенти.

Хепатотоксичност и имуносвързан хепатит

Имуносвързан хепатит е настъпил при 2,0% (8/403) от пациентите, получаващи торипалимаб в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06, включително 2 нежелани реакции степен 4 (0,5%), 5 нежелани реакции степен 3 (1,2%) и 1 нежелана реакция степен 2 (0,2%). Медианата на времето до появата на хепатит е 4,0 месеца (диапазон от 0,7 до 22,7 месеца). Медианата на продължителността е 0,6 месеца (диапазон от 0,4 до 3,2 месеца). Кортикостероиди са прилагани на 7 от 8-те (87,5%) пациенти. Окончателно прекъсване е настъпило при петима (1,2%) пациенти, а отлагане на лечението с торипалимаб при двама (0,5%) пациенти. Имуносвързаният хепатит е отзвучал при 87,5% (7/8) от тези пациенти.

Имуносвързани ендокринопатии

Имуносвързана надбъбречна недостатъчност е настъпила при 0,2% (1/403) от пациентите, получаващи торипалимаб в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06, включително 1 нежелана реакция степен 3 (0,2%). Времето до появата на нежеланата реакция е 2,0 месеца. На този пациент са прилагани кортикостероиди. Лечението с торипалимаб е преустановено окончателно.

Тиреоидит е настъпил при 2,0% (8/403) от пациентите, получаващи торипалимаб в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06, включително 4 нежелани реакции степен 2 (1,0%) и 1 нежелана реакция степен 1 (1,0%). Медианата на времето до появата на тиреоидит е 5,9 месеца (диапазон от 0,7 до 13,5 месеца). Медианата на продължителността е 11,7 месеца (диапазон от 7,4 до 17,8 месеца). Кортикостероиди са необходими при 1/8 (12,5%) от пациентите, а хормонозаместителна терапия при 5/8 (62,5%). Окончателно прекъсване е

настъпило при 1/403 (0,2%) пациенти, а прекъсване на лечението с торипалимаб при 1/403 (0,2%) пациенти. Тиреоидитът е отзвучал при 12,5% (1/8) от тези пациенти.

При пациентите, получаващи торипалимаб в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06, хипертиреоидизъм е настъпил при 2,0% (8/403) от пациентите, като всички са нежелани реакции степен 1. Медианата на времето до появата на хипертиреоидизъм е 6,5 месеца (диапазон от 1,5 до 12,5 месеца). Медианата на продължителността е 1,4 месеца (диапазон от 0,7 до 3,7 месеца).

Хипотиреоидизъм е настъпил при 17,1% (69/403) от пациентите, получаващи торипалимаб в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06, включително 46 нежелани реакции степен 2 (11,4%) и 23 нежелани реакции степен 1 (5,7%). Медианата на времето до появата на хипотиреоидизъм е 5,9 месеца (диапазон от 1,2 до 20,7 месеца). Медианата на продължителността е 3,2 месеца (диапазон от 0,4 до 30,6 месеца). При 72,5% (50/69) от пациентите е необходима заместителна терапия с тиреоидни хормони. Кортикостероиди са прилагани на 1/69 (1,4%) пациенти. Нито един пациент не е прекратил лечението окончателно, а 1,2% (5/403) от пациентите са прекъснали лечението с торипалимаб.

При пациентите, получаващи торипалимаб в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06, захарен диабет е настъпил при 0,2% (1/403) от пациентите, включително 1 нежелана реакция степен 3 (0,2%) и без нежелани реакции от степен 2. Времето до появата на захарен диабет е 0,7 месеца. Пациентът не е получавал кортикостероиди, но е лекуван с инсулин. Пациентът не е прекратил окончателно или прекъснал лечението с торипалимаб.

При пациентите, получаващи торипалимаб в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06, хипофизит е настъпил при 0,2% (1/403) от пациентите с 1 нежелана реакция степен 2 (0,2%). Времето до появата на хипофизит е 23,7 месеца. Прилагани са кортикостероиди и пациентът не е преустановил окончателно или не е прекъснал приложението на торипалимаб.

Имуносвързани кожни нежелани реакции

Имуносвързани кожни нежелани реакции са настъпили при 9,4% (38/403) от пациентите, получаващи торипалимаб в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06, включително 12 нежелани реакции степен 3 (3,0%) и 8 нежелани реакции степен 2 (2,0%). Медианата на времето до появата на имуносвързани кожни нежелани реакции е 1,0 месец (диапазон от 0,1 до 23,1 месеца). Медианата на продължителността е 1,2 месеца (диапазон от 0,1 до 13,1 месеца). Системни кортикостероиди са необходими при 18,4% (7/38) от пациентите с имуносвързани кожни нежелани реакции. Имуносвързаните кожни нежелани реакции са довели до окончателно спиране или прекъсване на лечението с торипалимаб при 1,5% (6) от пациентите. Имуносвързаните кожни нежелани реакции са отзвучали при 73,7% (28/38) от тези пациенти.

Имуносвързан миокардит

Имуносвързан миокардит е настъпил при 0,7% (3/403) от пациентите, получаващи торипалимаб в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06, включително 2 нежелани реакции степен 4 (0,5%) и 1 нежелана реакция степен 3 (0,2%). Медианата на времето до появата на имуносвързан миокардит е 1,7 месеца (диапазон от 1,4 до 4,1 месеца). Медианата на продължителността е 1,3 месеца (диапазон от 1,0 до 1,6 месеца). И тримата пациенти с имуносвързан миокардит са получавали кортикостероиди. Двама пациенти са прекратили окончателно лечението с торипалимаб и нито един пациент не е прекъснал лечението. Имуносвързаният миокардит е отзвучал при 33,3% (1/3) от тези пациенти.

Имуносвързан миозит

Имуносвързан миозит е настъпил при 0,5% (2/403) от пациентите, получаващи торипалимаб в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06, включително 2 нежелана реакция степен 3 (0,5%) и без нежелани реакции степен 2. Медианата на времето до появата на имуносвързан миозит е 2,5 месеца (диапазон от 1,2 до 3,9 месеца). Двамата пациенти с имуносвързан миозит са получили кортикостероиди и двамата са преустановили окончателно лечението с торипалимаб.

Имуносвързан нефрит

Имуносвързан нефрит е настъпил при 0,2% (1/403) от пациентите, получаващи торипалимаб в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06. Времето до появата на имуносвързан нефрит е 18,2 месеца и продължителността е 3,3 месеца. Пациентът с имуносвързан нефрит (степен 4) се е нуждаел от системни кортикостероиди и нефритът е довел до прекратяване на лечението с торипалимаб. При този пациент нефритът е отшумял.

Други имуносвързани нежелани реакции

Имуносвързан цистит е настъпил при 0,5% (2/403) от пациентите, получаващи торипалимаб в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06, включително 1 нежелана реакция степен 3 (0,2%) и 1 нежелана реакция степен 1 (0,2%). Медианата на времето до появата на имуносвързан цистит е 5,0 месеца (диапазон от 3,4 до 6,6 месеца). Кортикостероидна терапия е необходима при единия пациент с цистит степен 3, който също е преустановил окончателно лечението с торипалимаб. При другия пациент лечението не е прекъсвано. Имуносвързаният цистит е отшумял при единствения пациент с цистит степен 3, който е лекуван с кортикостероиди.

Реакции, свързани с инфузията

От 403 пациенти, които са получавали торипалимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, в проучването JUPITER-02 или JUPITER-06, реакции, свързани с инфузията, са настъпили при 11 пациенти (2,7%), включително нежелани реакции степен 4 (0,2%), степен 3 (0,2%) и степен 2 (0,5%).

Като цяло реакции, свързани с инфузията, са настъпили при 28 (1,8%) от 1 514 пациенти, лекувани с торипалимаб, включително реакции степен 4 (0,07%) и степен 3 (0,13%). Реакция, свързана с инфузията, е довела до окончателно прекъсване на лечението с торипалимаб при трима (0,2%) пациенти. Честите симптоми на реакции, свързани с инфузията, включват висока температура, втрисане, обрив, сърбеж, гадене и хипотония.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. При пациенти, които са получили торипалимаб, при 8,7% (128/1 479) от оценяваните пациенти са открити антитела срещу торипалимаб, появили се по време на лечението. Няма данни за клинично значим ефект на развитието на антитела срещу торипалимаб върху неговата фармакокинетика. В рамките на всички проучвания медианата на времето до поява на ADA е 46 дни (диапазон от 14 до 506 дни). В набора от данни няма достатъчен брой пациенти, за да се оцени адекватно въздействието на ADA върху ефикасността.

Старческа възраст

От 403 пациенти, лекувани с торипалимаб в комбинация с химиотерапия на базата на платина в клинични проучвания, 73,2% (295/403) са на възраст под 65 години, а 26,8% (108/403) са на възраст 65 години или повече.

Като цяло не са наблюдавани разлики по отношение на безопасността между пациентите на възраст ≥ 65 години и по-младите пациенти, получаващи торипалимаб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

4.9 Предозиране

В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, АТС код: L01FF13

Механизъм на действие

Торипалимаб е хуманизирано моноклонално антитяло от клас IgG4, което се свързва с рецептора PD-1 и блокира взаимодействието му с PD-L1 и PD-L2, като по този начин освобождава инхибирането на имунния отговор, включително противотуморния имунен отговор, медиран от пътя PD-1. Свързването на PD-1 лигандите, PD-L1 и PD-L2, към PD-1 рецептора, намиращ се в Т-клетките, инхибира Т-клетъчната пролиферация, производството на цитокини и цитотоксичната активност.

Клинична ефикасност и безопасност

Назофарингеален карцином

Ефикасността на торипалимаб в комбинация с цисплатин и гемцитабин е изследвана в JUPITER-02, рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 289 пациенти с метастатичен или рецидивиращ, локално авансирал назофарингеален карцином (NPC), които не са се повлияли от куративно лечение, получавали преди това системна химиотерапия за рецидивиращо или метастатично заболяване. Пациентите с рецидивиращ NPC след лечение с куративна цел е трябвало да имат интервал от поне 6 месеца между последната доза лъчетерапия или химиотерапия и рецидива. Пациенти с автоимунно заболяване, различно от стабилен хипотиреозидизъм или диабет тип I, и пациенти, които се нуждаят от системна имуносупресия, не отговарят на условията.

Рандомизацията е стратифицирана по статуса (PS) по ECOG (0 спрямо 1) и стадия на заболяването (рецидивиращо спрямо метастатично) при влизане в проучването. Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават едно от следните лечения:

- Торипалимаб 240 mg интравенозно в ден 1 в комбинация с цисплатин 80 mg/m² в ден 1 и гемцитабин 1 000 mg/m² в дни 1 и 8 на всеки 3 седмици за до 6 цикъла, последвано от торипалимаб 240 mg веднъж на всеки 3 седмици, или
- Плацебо интравенозно в ден 1 в комбинация с цисплатин 80 mg/m² в ден 1 и гемцитабин 1 000 mg/m² в дни 1 и 8 на всеки 3 седмици за до 6 цикъла, последвано от плацебо веднъж на всеки 3 седмици.

Лечението с торипалимаб или плацебо продължава до прогресия на заболяването по критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST) v1.1 (с изключението, посочено по-долу), неприемлива токсичност или максимум 2 години. Приложението на торипалимаб е разрешено и след рентгенографска прогресия, ако пациентът има полза според оценката на изследователя. Оценките на тумора се извършват на всеки 6 седмици за първите 12 месеца и на всеки 9 седмици след това. Основният измерител на резултата за ефикасност е преживяемостта без прогресия (PFS), оценена от заслепена независима комисия за преглед (Blinded Independent Review Committee, BIRC) съгласно RECIST v1.1.

Характеристиките на проучваната популация са: медиана на възрастта 48 години (диапазон: 19 до 72 години), 4,8% на възраст 65 или повече години, 83% мъже, 100% от азиатски произход и ECOG PS 0 (57%) или 1 (43%). Приблизително 86% от проучваната популация са имали метастатично заболяване при рандомизирането, като хистологичните подтипове на NPC включват 98% некератинизиращ, 1% кератинизиращ сквамозноклетъчен карцином и 1% неклассифициран NPC/друг. По-голямата част (63%) от пациентите са имали серумни титри на вируса на Epstein-Barr (EBV) $\geq 2\,000$ U/ml.

Проучването показва статистически значими подобрения в PFS и OS, оценени от BIRC, и при пациентите, рандомизирани на торипалимаб в комбинация с цисплатин/гемцитабин в сравнение с пациентите на цисплатин и гемцитабин с плацебо.

Резултатите за ефикасността са обобщени в Таблица 3, Фигура 1 и Фигура 2 по-долу.

Таблица 3: Резултати за ефикасност в JUPITER-02

Крайни точки ¹	Торипалимаб + цисплатин/ гемцитабин N =146	Плацебо + цисплатин/ гемцитабин N =143
Преживяемост без прогресия (PFS), оценена от BIRC		
Брой събития, свързани с PFS (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
Медиана на PFS, месеци (95% CI)	21,4 (11,7, NE)	8,2 (7,0, 9,8)
Коефициент на риска (95% CI) ²	0,52 (0,37; 0,73)	
Номинална р-стойност ³	<0,0001	
Обща преживяемост (OS)		
Брой смъртни случаи (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Медиана на OS, в месеци (95% CI)	NE (38,7, NE)	33,7 (27,0; 44,2)
Коефициент на риска (95% CI) ²	0,63 (0,45; 0,89)	
р-стойност ³	0,0083	

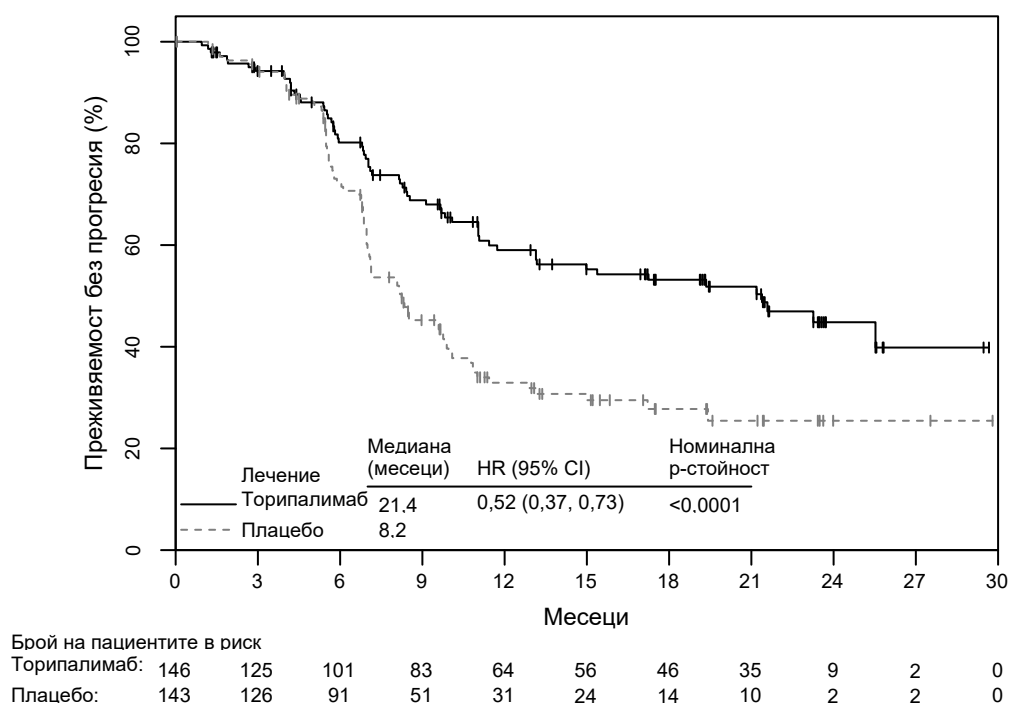
¹Окончателният анализ на PFS се основава на данните с крайна дата на заключване на данните 08 юни 2021 г., а окончателният анализ на OS се основава на данните с крайна дата на заключване на данните 18 ноември 2022 г.

²Коефициентът на риска и неговият доверителен интервал са изчислени с помощта на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

³Двустранна р-стойност, базирана на стратифициран логаритмичен рангов тест.

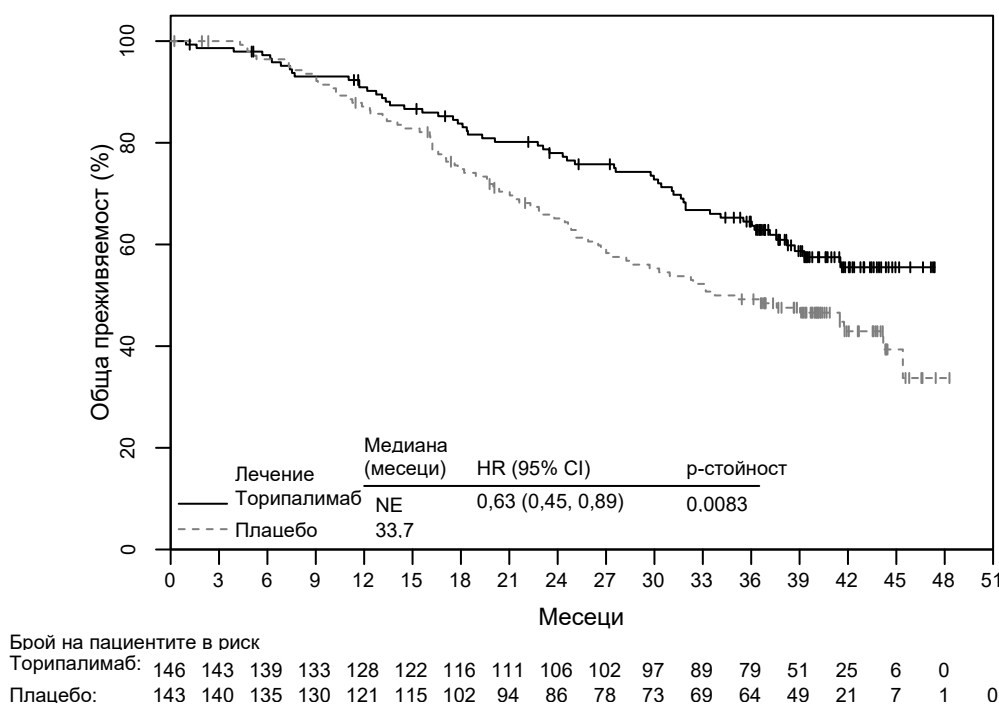
BIRC=заслепена независима комисия за преглед; CI=доверителен интервал; NE=Не може да се оцени

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за PFS, оценени от BIRC, в JUPITER-02



крайна дата на заключване на данните: 08 юни 2021 г.

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост в JUPITER-02



крайна дата на заключване на данните: 18 ноември 2022 г.

При експлораторните подгрупови анализи на PFS и OS, големината на ефектите от лечението е сходна при подгрупите на пациентите на базата на експресията на PD-L1 или на титрите на EBV.

Популация в старческа възраст

Малка част от пациентите (4,8%; 14/289) са на възраст ≥ 65 години. Данните са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация.

Езофагеален плоскоклетъчен карцином

Ефикасността на торипалимаб в комбинация с паклитаксел и цисплатин е изследвана в JUPITER-06, рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване в един регион при 514 пациенти с метастатичен или рецидивиращ, локално авансирал езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC), които не са получавали предишна системна химиотерапия за рецидивиращо или метастатично заболяване. Пациентите с рецидивиращ OSCC след лечение с куративна цел е трябвало да имат интервал от поне 6 месеца между последната доза адювантна, неoadювантна химиотерапия, лъчетерапия или химиолъчетерапия и рецидива или поне 12 месеца между последната доза адювантна химиотерапия/химиолъчетерапия с паклитаксел и цисплатин. Пациенти с автоимунно заболяване, различно от стабилен хипотиреоидизъм или диабет тип I, и пациенти, които се нуждаят от системна имunosупресия, не отговарят на условията.

Рандомизирането е стратифицирано по статуса (PS) по ECOG (0 спрямо 1) и предишна лъчетерапия (да спрямо не). Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават едно от следните лечения:

- Торипалимаб 240 mg интравенозно в комбинация с паклитаксел 175 mg/m² интравенозно и цисплатин 75 mg/m² интравенозно в ден 1 на всеки 3 седмици за 4 до 6 цикъла, последвано от торипалимаб 240 mg веднъж на всеки 3 седмици, или

- Плацебо интравенозно в комбинация с паклитаксел 175 mg/m² интравенозно и цисплатин 75 mg/m² интравенозно в ден 1 на всеки 3 седмици за 4 до 6 цикъла, последвано от плацебо веднъж на всеки 3 седмици.

Лечението с торипалимаб или плацебо продължава до прогресия на заболяването по RECIST v1.1, неприемлива токсичност (с изключението, посочено по-долу) или максимум 2 години. Оценките на тумора се извършват на всеки 6 седмици за първите 12 месеца и на всеки 9 седмици след това. Съставните първични крайни точки за ефикасност са преживяемост без прогресия (PFS), оценена от Заслепена независима комисия за преглед (BIRC) съгласно RECIST v1.1, и OS.

Характеристиките на изследваната популация са: медиана на възрастта 63 години (диапазон: 20 до 75 години), 38% на възраст 65 или повече години, 85% мъже, 100% от азиатски произход и ECOG PS 0 (26%) или 1 (74%). Седемдесет и девет процента от пациентите са имали метастатично заболяване при влизане в проучването.

Резултатите от окончателния анализ на PFS, определена от BIRC, показват статистически значимо подобрение на PFS. При окончателния анализ на OS (крайна дата на заключване на данните 23 февруари 2023 г.) проучването показва постоянно подобрение на OS (HR 0,72; 95% CI 0,58-0,88).

Резултатите за ефикасността по отношение на OS и PFS, определена от BIRC, са обобщени в Таблица 4, Фигура 3 и Фигура 4 по-долу.

Таблица 4: Резултати за ефикасност в JUPITER-06

	Торипалимаб + паклитаксел/цисплатин N = 257	Плацебо + паклитаксел/цисплатин N = 257
Обща преживяемост (OS)¹		
Брой на събитията, свързани с OS (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
Медиана на OS, месеци (95% CI)	17,7 (14,6; 20,8)	12,9 (11,6; 14,1)
Коефициент на риска (95% CI) ²	0,72 (0,58; 0,88)	
р-стойност ³	0,0016	
Преживяемост без прогресия (PFS), оценена от BIRC⁴		
Брой събития, свързани с PFS (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
Медиана на PFS, месеци (95% CI)	5,7 (5,6; 7,0)	5,5 (5,2; 5,6)
Коефициент на риска ² (95% CI)	0,58 (0,46; 0,74)	
р-стойност ³	<0,0001	

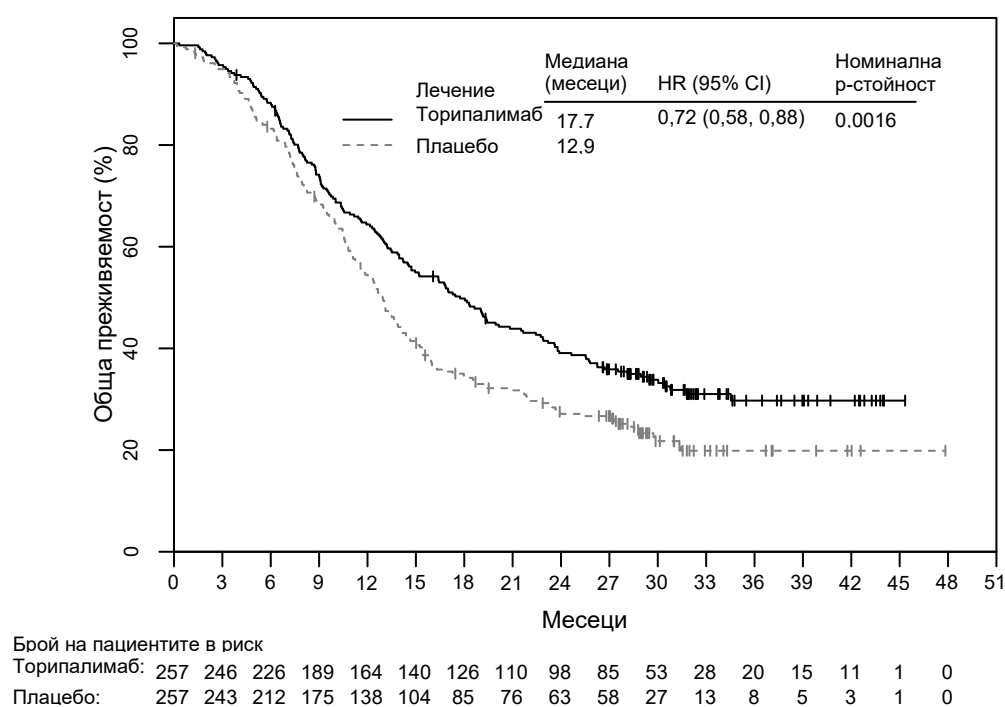
¹Крайната дата на заключване на данните за окончателните анализи на OS е 23 февруари 2023 г.

²Коефициентът на риска и неговият доверителен интервал са изчислени с помощта на стратифицирания модел на Сох за пропорционалност на риска.

³Двустранна р-стойност, базирана на стратифицирания логаритмичен рангов тест.

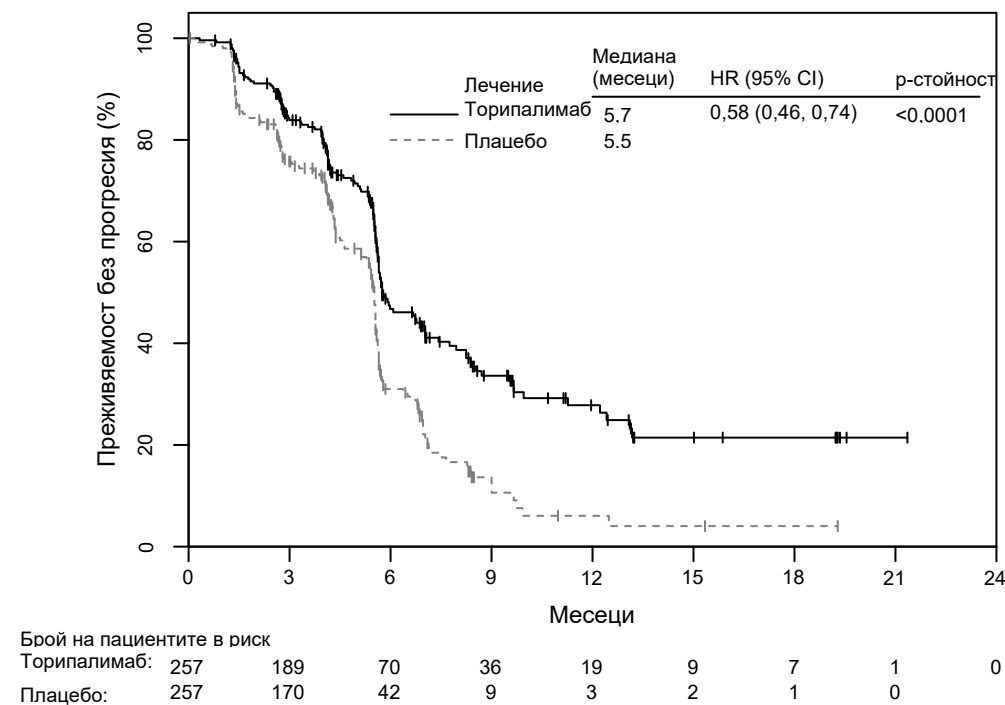
⁴Датата на заключване на данните за окончателния анализ на PFS е 22 март 2021 г.
BIRC=заслепена независима комисия за преглед; CI=доверителен интервал

Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост в JUPITER-06



крайна дата на заключване на данните: 23 февруари 2023 г.

Фигура 4: Криви на Kaplan-Meier за PFS, оценени от BIRC, в JUPITER-06



крайна дата на заключване на данните: 22 март 2021 г.

Ефикасност и PD-L1 статус

При подгруповите експлораторни анализи на PFS и OS, големината на ефектите от лечението е сходна при подгрупите пациентите на базата на експресия на PD-L1.

Популация в старческа възраст

195 пациенти (38%) са на възраст 65 или повече години. Като цяло не са наблюдавани разлики в ефикасността между пациентите на възраст ≥ 65 години и по-младите пациенти, получаващи торипалимаб в комбинация с паклитаксел/цисплатин.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с LOQTORZI във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на всички заболявания в категорията на злокачествените новообразувания (с изключение на ЦНС, хематопоеична и лимфоидна тъкан и меланом) (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на торипалимаб е характеризирана с помощта на популационни фармакокинетични анализи, които включват данни от 574 пациенти в 5 клинични проучвания с различни солидни тумори, които са получавали фиксирана доза (80 до 480 mg Q2W или Q3W) или базирана на телото доза (диапазон: 1 до 10 mg/kg Q2W), включително 92 пациенти с NPC и 236 пациенти с OSCC, които са получавали торипалимаб в дози по 240 mg на всеки 3 седмици съответно в проучванията JUPITER-02 и JUPITER-06.

Фармакокинетичните параметри на торипалимаб са представени като средна геометрична стойност (коефициент на вариация [CV]%), освен ако не е отбелязано друго.

Абсорбция

Торипалимаб се прилага интравенозно, поради което има пълна бионаличност.

Разпределение

Торипалимаб се разпределя основно в плазмата със среден геометричен обем на разпределение в стационарно състояние приблизително 3,8 l (CV=27,4%).

Биотрансформация

Не са провеждани специални проучвания на метаболизма. Като моноклонално антитяло торипалимаб се очаква да се метаболизира до малки пептиди, аминокиселини и малки въглехидрати чрез катаболитни пътища или чрез рецепторно-медирана ендоцитоза. Продуктите от разграждането се елиминират чрез бъбречна екскреция или се връщат в запасите от хранителни вещества без биологични ефекти.

Елиминиране

Фармакокинетиката на торипалимаб следва 2-компартиментен модел с вариращ във времето клирънс (CL). Средният CL е 12,01 ml/h (CV=27%) след първата доза и 8,49 ml/h (CV=24,4%) в стационарно състояние. Средната геометрична стойност (CV%) за терминалния полуживот е 14 дни (32,5%) в стационарно състояние, когато торипалимаб е приложен в доза 240 mg Q3W.

Линейност/нелинейност

Експозицията на торипалимаб, изразена чрез пикови концентрации (C_{max}), се увеличава пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 80 до 480 mg Q2W. Средните геометрични минимални концентрации (C_{min}) в стационарно състояние са изчислени в популационния PK модел на 26,3 $\mu\text{g/ml}$ при пациенти, получаващи 240 mg на всеки 3 седмици. Средното кумулиране по отношение на C_{min} в стационарно състояние е 2,7 пъти в сравнение с C_{min} след първата доза.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Зависимостите между експозицията и отговора на торипалимаб по отношение на ефикасността са по същество еднакви в диапазона на експозициите, постигнати при назофарингеален карцином в проучването JUPITER-02 и при OSCC в проучването JUPITER-06. Зависимостите между експозицията и отговора към торипалимаб по отношение на безопасността показват

отрицателни (обратни) зависимости в обхвата на постигнатите експозиции; това обаче вероятно е артефакт, отразяващ кумулирането на торипалимаб.

Очакваното пълно свързване с PD-1 рецепторите в имунните клетки е постигнато при експозиции под средните минимални концентрации след първата доза и в стационарно състояние при доза 240 mg Q3W.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на торипалимаб въз основа на възраст (диапазон: 19 до 85 години), телесно тегло (диапазон: 39 до 164 kg), пол, съпътстваща химиотерапия, лека или умерена степен на бъбречно увреждане, леко чернодробно увреждане, туморен товар и първичен рак.

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречно увреждане, базиран на изчисления креатининов клирънс, върху клирънса и обема на разпределение на торипалимаб е оценен чрез популационни фармакокинетични анализи. Не са установени разлики в клирънса или обема на разпределение между пациенти с лека (CLCr 60 до 89 ml/min; n=483) или умерена степен (CLCr 30 до 59 ml/min; n=114) на бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция. Ефектът на тежка степен (CLCr 15 до 29 ml/min) на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на торипалимаб не е проучен.

Чернодробно увреждане

Ефектите на чернодробното увреждане върху клирънса и обема на разпределение на торипалимаб са оценени с помощта на популационни фармакокинетични анализи, като е използвана системата за класификация на чернодробната дисфункция по Общите критерии критерии за нежеланите реакции на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE). Не са установени разлики в клирънса или обема на разпределение между пациентите с леко (степен 1, n=166) чернодробно увреждане (общ билирубин до 1,5 пъти горната граница на нормата (ULN) или общ билирубин в норма и аспартат трансaminaза (AST) или аланин трансaminaза (ALT) >1 и ≤3 ULN) в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция. В клиничните проучвания на торипалимаб са включени ограничен брой пациенти с умерено (степен 2, n=1; общ билирубин >1,5 до 3 пъти ULN и всяка AST) чернодробно увреждане и нито един пациент с тежко (степен 3; общ билирубин >3 пъти ULN и всяка AST) чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания за изследване на канцерогенен и генотоксичен потенциал на торипалимаб.

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с торипалимаб за оценка на неговия ефект върху репродукцията и феталното развитие. Централна функция на пътя PD-1/PD-L1 е да запази бременността чрез поддържане на имунната толерантност на майката към плода. При миши модели на бременност е доказано, че блокирането на PD-L1 сигнализацията нарушава толерантността към плода и води до увеличаване на феталните загуби.

Не са провеждани проучвания за фертилитета с торипалимаб. При 4-седмично и 26-седмично токсикологично проучване с многократно прилагане при дългопашати маймуни не са наблюдавани неблагоприятни или забележими ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи. Тези животни обаче е малко вероятно да са били полово зрели.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина монохидрат
Манитол
Полисорбат 80
Натриев хлорид
Натриев цитрат дихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
3 години.

След разреждане

Доказана е химична и физична стабилност след разреждане за 24 часа при 2°C до 8°C или при 20°C до 25°C. От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане не изключва рисковете от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в процеса на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от неутрално боросиликатно стъкло тип 1, затворен с хлорбутилова гумена запушалка и запечатан с 20 mm отчупваща се обкатка (алуминий), съдържащ 6 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Всяка картонена кутия съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подготовка

- Проверете визуално разтвора за частици и промяна на цвета. Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт. Изхвърлете флакона, ако се наблюдават видими частици.
- Разрежете LOQTORZI преди интравенозното приложение.
- Изтеглете необходимия обем LOQTORZI и го инжектирайте бавно в инфузионен сак със 100 ml или 250 ml, натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Смесете разрежения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте. Окончателната концентрация на разрежения разтвор трябва да бъде между 1 mg/ml до 3 mg/ml.

Приложение

- Приложете разрежения разтвор интравенозно чрез инфузионна помпа, като използвате стерилен, вграден в системата филтър (размер на порите 0,2 микрона или 0,22 микрона).
- Първа инфузия: вливайте в продължение на поне 60 минути.
- Следващи инфузии: ако по време на първата инфузия не се появят реакции, свързани с нея, следващите инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата интравенозна система.
- Когато се прилага в същия ден като химиотерапията, LOQTORZI трябва да се приложи преди химиотерапията.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Topalliance Biosciences Europe Limited
Ground Floor
Two Dockland Central
Guild Street
I.f.s.c.
Dublin 1
Co. Dublin
D01 K2C5
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1853/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19-09-2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Suzhou Union Biopharm Co., Ltd.
999 Longqiao Rd
Wujiang
Suzhou, Jiangsu, 215299
Китай

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Eurofins PHAST GmbH
Kardinal-Wendel-Strasse 16
Homburg
Saarland
66424
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която LOQTORZI се предлага на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват и използват LOQTORZI, имат достъп до/са снабдени със сигналната карта на пациента.

Сигналната карта на пациента трябва да съдържа следните основни съобщения:

- Лечението с LOQTORZI може да увеличи риска от:
 - Имуносвързан пневмонит
 - Имуносвързан колит
 - Имуносвързан хепатит
 - Имуносвързан нефрит
 - Имуносвързани ендокринопатии
 - Имуносвързани кожни нежелани реакции
 - Други имуносвързани нежелани реакции
- Признаци или симптоми, будещи тревога по отношение на безопасността и кога да се потърси помощ от медицински специалист (МС).
- Данни за контакт с лекаря, предписващ LOQTORZI
- Значението на носенето на сигналната карта на пациента по всяко време и показването ѝ при всички медицински посещения при медицински специалисти, различни от предписващия лекар (напр. медицински специалисти в спешната помощ).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LOQTORZI 240 mg концентрат за инфузионен разтвор
торипалимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml концентрат съдържа 40 mg торипалимаб.
Един флакон 6 ml съдържа 240 mg торипалимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина монохидрат, манитол, полисорбат 80, натриев хлорид, натриев цитрат дихидрат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор.

240 mg/6 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Прочетете листовката за срока на годност на разреденото лекарство.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Topalliance Biosciences Europe Limited
Ground Floor
Two Dockland Central
Guild Street
I.f.s.c.
Dublin 1
Co. Dublin
D01 K2C5
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1853/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

LOQTORZI 240 mg концентрат за инфузионен разтвор
торипалимаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP Вижте етикета на опаковката за датата на изтичане на срока на годност. Запишете датата и часа на отваряне на флакона за разреждане.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

240 mg/6 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

LOQTORZI 240 mg концентрат за инфузионен разтвор торипалимаб (toripalimab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Важно е да носите със себе си сигналната карта на пациента по време на лечението.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява LOQTORZI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен LOQTORZI
3. Как се прилага LOQTORZI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате LOQTORZI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява LOQTORZI и за какво се използва

LOQTORZI съдържа активното вещество торипалимаб, което представлява моноклонално антитяло, вид протеин, предназначен да разпознава и да се свързва с определено прицелно вещество в организма.

LOQTORZI се използва при възрастни за лечение на:

- вид рак на главата и шията, наречен назофарингеален рак, който започва в горната част на гърлото зад носа и близо до основата на черепа. Използва се, когато ракът се е разпространил в други части на тялото или се е появил отново след предишно лечение и не може да бъде отстранен чрез операция.
- вид рак хранопровода, наречен плоскоклетъчен рак на хранопровода. Използва се, когато ракът не може да бъде отстранен чрез операция, появил се е отново след предишно лечение или се е разпространил в други части на тялото.

LOQTORZI се прилага в комбинация с други противоракови лекарства. Важно е да прочетете и листовките на тези лекарства. Ако имате някакви въпроси относно LOQTORZI или тези други лекарства, моля, попитайте Вашия лекар.

Активното вещество в LOQTORZI, торипалимаб, действа чрез свързване към прицелен протеин, наречен рецептор на програмираната клетъчна смърт-1 (PD-1). PD-1 може да „изключи“ активността на Т-клетките (вид бели кръвни клетки, които са част от имунната система, естествената защита на организма), което пречи на имунната Ви система да се бори с рака. Като се свързва с PD-1, торипалимаб блокира действието му и не му позволява да „изключи“ Т-клетките. Това помага за увеличаване на активността им срещу рака.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен LOQTORZI

LOQTORZI не трябва да Ви се прилага

- ако сте алергични към торипалимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен LOQTORZI, ако:

- имате автоимунно заболяване (заболяване, при което организмът атакува собствените си клетки)
- имате белодробни проблеми или проблеми с дишането (наречени пневмонит)
- съобщено Ви е, че ракът Ви се е разпространил в мозъка
- имате активна вирусна инфекция на черния дроб, включително хепатит В (HBV) или хепатит С (HCV)
- имате активна туберкулоза (ТБ)
- имате инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ) или синдром на придобитата имунна недостатъчност (СПИН)
- имате увреждане на черния дроб
- имате увреждане на бъбреците
- претърпели сте трансплантация на солиден орган или трансплантация на костен мозък (стволови клетки), при която са използвани донорски стволови клетки (алогенна)
- в момента приемате лекарства за потискане на имунната система. Примери за тях могат да включват кортикостероиди като преднизон.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен LOQTORZI.

Когато получите LOQTORZI, може да развиете някои сериозни нежелани реакции. Тези нежелани реакции могат да бъдат животозастрашаващи и могат да се появят по всяко време на лечението или дори след края му. Може да получите повече от една нежелана реакция едновременно.

Ако имате някое от следните заболявания, незабавно се обадете или посетете Вашия лекар:

- възпаление на белите дробове (пневмонит), което може да включва следните симптоми: задых, болка в гърдите или кашлица.
- възпаление на дебелото черво (колит), което може да включва следните симптоми: диария или повече изхождания от обичайното, черни, катранени, лепкави изпражнения или изпражнения с кръв или слуз, силна стомашна болка или чувствителност.
- възпаление на черния дроб (хепатит), което може да включва следните симптоми: гадене или повръщане, по-слабо усещане за глад, болка от дясната страна на стомаха, пожълтяване на кожата или бялото на очите, тъмна урина или кръвене или поява на синини по-лесно от нормалното.
- възпаление на жлезите с вътрешна секреция (особено на щитовидната жлеза, хипофизата и надбъбречните жлези), което може да включва следните симптоми: ускорен сърдечен ритъм, загуба на тегло, повишено изпотяване, наддаване на тегло, косопад, усещане за студ, запек, по-дълбок глас, мускулни болки, замаяност или припадък, главоболие, което не отшумява, или необичайно главоболие.
- диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза (образуване на киселина в кръвта, което е свързано с диабета), която може да включва симптоми на по-силен глад или жажда от обичайното, нужда от по-често уриниране или загуба на тегло, чувство на умора или гадене, болки в стомаха, бързо и дълбоко дишане, обърканост, необичайна сънливост, сладка миризма на дъха, сладък или метален вкус в устата или променена миризма на урината или потта.

- възпаление на бъбреците (нефрит), което може да включва следните симптоми: промени в количеството или цвета на урината.
- възпаление на кожата, което може да включва следните симптоми: обрив, сърбеж, мехури по кожата, лющене или рани и/или язви в устата или лигавицата на носа, гърлото или гениталната област.
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит), което може да включва следните симптоми: задых, неравномерен сърдечен ритъм, чувство на умора или болка в гърдите.
- възпаление на мускулите (миозит), което може да включва следните симптоми: мускулна болка или слабост.
- възпаление на увеята, слоя под бялата част на очната ябълка (увеит), което може да включва промяна в зрението.
- възпаление на панкреаса (панкреатит), което може да включва следните симптоми: коремна болка, гадене и повръщане.
- възпаление на пикочния мехур (цистит), което може да включва следните симптоми: болезнено уриниране и кръв в урината.
- възпаление на ставите (артрит/артралгия), което може да включва следните симптоми: болезнени, зачервени или подути стави или трайно увреждане на ставите.
- реакции, свързани с инфузията, които могат да включват следните симптоми: повишена температура, втрисане, сърбеж или обрив, гадене и ниско кръвно налягане.
- проблеми в други части на тялото (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

Вашият лекар може да Ви даде други лекарства, за да предотврати по-тежки усложнения и да намали симптомите Ви, да отложи следващата доза LOQTORZI или да спре лечението Ви с LOQTORZI. Моля, имайте предвид, че тези признаци и симптоми понякога се проявяват със закъснение и могат да се развият седмици или месеци след последната доза. Преди лечението Вашият лекар ще провери общото Ви здравословно състояние. По време на лечението ще Ви бъдат правени и кръвни изследвания.

При употребата на LOQTORZI може да се случи отхвърляне на трансплантиран солиден орган (като бъбрек, бял дроб, сърце или черен дроб) при пациенти, на които е направена такава трансплантация, или да се получат усложнения, включително реакция на присадката срещу приемника (GVHD), при хора с трансплантация на костен мозък (стволови клетки), при която се използват донорски стволови клетки (алогенна). Тези усложнения могат да бъдат тежки и да доведат до смърт. Те могат да се появят, ако сте имали такъв вид трансплантация в миналото или ако Ви бъде направена такава в бъдеще. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на тези усложнения, които могат да включват кожен обрив, възпаление на черния дроб, коремна болка или диария.

Деца и юноши

LOQTORZI не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като не е проучван при пациенти под 18-годишна възраст.

Други лекарства и LOQTORZI

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра,

- ако приемате лекарства, които потискат имунната Ви система, като кортикостероиди (като преднизон). Тези лекарства могат да повлияят на ефекта на LOQTORZI. След като сте лекувани с LOQTORZI обаче, Вашият лекар може да Ви предпише кортикостероиди, за да намали нежеланите реакции, които може да получите от LOQTORZI. Кортикостероиди могат да Ви бъдат предписвани и преди да получите LOQTORZI в комбинация с химиотерапия за предотвратяване и/или лечение на гадене, повръщане и други нежелани реакции, причинени от химиотерапията.
- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Не приемайте никакви други лекарства по време на лечението, без първо да говорите с Вашия лекар.

Бременност

- LOQTORZI не трябва да Ви се прилага, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар изрично не Ви го препоръча.
- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- LOQTORZI може да причини вредни ефекти или смърт на все още нероденото Ви бебе.
- Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате ефективна контрацепция, докато се лекувате с LOQTORZI и поне 4 месеца след последната доза.

Кърмене

- Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не трябва да кърмите по време на лечението и най-малко 4 месеца след последната доза LOQTORZI.
- Не е известно дали LOQTORZI преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

LOQTORZI може да има незначителен ефект върху способността Ви за шофиране или работа с машини, тъй като усещането за замаяност или умора са възможни нежелани реакции. Не шофирайте и не работете с машини, освен ако не сте сигурни, че се чувствате добре.

LOQTORZI съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий. Въпреки това, преди LOQTORZI да Ви бъде приложен, той се смесва с разтвор, който съдържа натрий. Говорете с Вашия лекар, ако сте на диета с ниско съдържание на сол.

3. Как се прилага LOQTORZI

LOQTORZI ще Ви бъде приложен в болница или клиника под наблюдението на лекар с опит в лечението на рак.

Препоръчителната доза е 240 mg на всеки 3 седмици. Той ще Ви бъде приложен от Вашия лекар под формата на инфузия (вливане) във вена. Първата инфузия ще отнеме около 60 минути. Това време може да бъде намалено на до около 30 минути за следващите дози.

Вашият лекар ще прецени колко процедури са Ви необходими.

LOQTORZI се прилага в комбинация с други противоракови лекарства. Първо ще Ви бъде приложен LOQTORZI, а след това другите лекарства.

Ако сте пропуснали назначения час за приложение на LOQTORZI

Свържете се незабавно с Вашия лекар или болница, за да насрочите нов час. Много е важно да не пропускате доза от това лекарство.

Ако сте спрели лечението с LOQTORZI

Спирането на лечението може да прекрати ефекта от лекарството. Не спирайте лечението с LOQTORZI, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Сигнална карта на пациента

Важна информация от тази листовка може да бъде намерена на сигналната карта на пациента, която сте получили от Вашия лекар. Важно е да запазите тази сигнална карта на пациента и да я покажете на партньора или болногледачите си.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозните нежелани реакции, които може да доведат до хоспитализация или смърт, са посочени по-долу по честота на настъпване.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Възпаление на белите дробове (пневмонит)
- Възпаление на кожата (имуносвързани кожни реакции)
- Възпаление на черния дроб (хепатит)
- Възпаление на сърдечния мускул (миокардит)
- Възпаление на мускулите (миозит)
- Възпаление на дебелото черво (колит)
- Възпаление на надбъбречните жлези (надбъбречна недостатъчност)
- Възпаление на бъбреците (нефрит)
- Намален брой тромбоцити (имуномедирана тромбоцитопения)
- Възпаление на щитовидната жлеза (хипертиреоидизъм/тиреоидит)
- Възпаление на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- Възпаление на клетките, произвеждащи инсулин (захарен диабет/хипергликемия)
- Възпаление на хипофизната жлеза (хипофизит)
- Реакции, свързани с инфузията

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Възпаление на панкреаса (панкреатит)
- Възпаление на пикочния мехур (цистит)
- Възпаление на ставите (артрит/артралгия)

Проблеми в други части на тялото/Други нежелани реакции, свързани с имунната система (честотата не може да бъде определена въз основа на наличните данни за торипалимаб, но е съобщавана при този клас лекарства)

- Възпаление на мозъка (енцефалит), което може да включва симптоми на объркване, висока температура, проблеми с паметта или припадъци.
- Миастеничен синдром, състояние, при което мускулите отслабват и настъпва бърза умора на мускулите.
- Възпаление на нервите, включително синдром на Гиле-Баре: симптомите могат да включват слабост в мускулите на ръцете и краката или в мускулите на лицето, двойно виждане и изтръпване на ръцете и краката.
- Рабдомиолиза, симптомите могат да включват скованост на мускулите и ставите, мускулен спазъм.
- Отхвърляне на трансплантиран орган
- Възпаление на увейта (увейт)

Ако изпитате някой от тези сериозни нежелани реакции, незабавно потърсете спешна медицинска помощ или се свържете с Вашия медицински специалист.

При клинични проучвания с торипалимаб са съобщавани следните нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- намален апетит;
- загуба на тегло;
- изтощение (чувство на умора);
- пирексия (висока температура);
- кашлица;

- коремна болка;
- болка;
- гадене;
- повръщане;
- диария/колит (възпаление на дебелото черво);
- запек;
- невропатия (увреждане на нерв);
- анемия (ниски нива на червените кръвни клетки);
- тромбоцитопения (ниски нива на тромбоцитите в кръвта, те помагат на кръвта да се съсирва);
- левкопения (ниски нива на белите кръвни клетки);
- неутропения (ниски нива на неутрофилите, вид бели кръвни клетки);
- инфекция на горните дихателни пътища (инфекция на носа и гърлото);
- хипонатриемия (Ниски нива на натрий в кръвта);
- хипопротеинемия (ниски нива на протеини в кръвта);
- хипокалиемия (ниски нива на калий в кръвта, които могат да причинят слабост, мускулни крампи, изтръпване и нарушение на сърдечния ритъм);
- хипергликемия (високи нива на глюкоза в кръвта);
- хиперурикемия (високи нива на пикочна киселина в кръвта, страничен продукт от метаболизма);
- хипербилирубинемия (високи нива на билирубин в кръвта, продукт от разпада на червените кръвни клетки, който може да причини пожълтяване на кожата и очите);
- протеинурия (прекомерно голямо количество на протеини в урината);
- хематурия (кръв в урината);
- обрив, включително възпаление на кожата, сърбеж, образуване на мехури, лющене или рани по кожата, подобен на акне кожен проблем;
- пруритус (сърбеж);
- болка;
- мускулно-скелетна (в мускулите и костите) болка;
- хипотиреоидизъм (недостатъчна активност на щитовидната жлеза с умора, повишаване на теглото и промени в кожата и косата);
- аритмия (променен или неравномерен сърдечен ритъм);
- отклонения в резултатите от изследванията на чернодробната функция;
- отклонения в резултатите от изследванията на функцията на щитовидната жлеза;
- отклонения в резултатите от изследванията на нивата на липидите в кръвта;
- отклонения в резултатите от изследванията на урината;

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- повръщане; подуване на корема, който се раздува; киселинен рефлукс; кръв в изпражненията;
- забавяне на движението на чревното съдържание или запушване на червата;
- язви или усещане за парене в устата, венците, гърлото или хранопровода; сухота в устата; зъбобол;
- свръхактивна щитовидна жлеза;
- втрисане; грипоподобно заболяване;
- болка (в мускулите, костите, лимфните възли, гърдния кош);
- заболяване на очите (сухота или сърбеж в очите, катаракта);
- увреждане на бъбреците;
- задух; възпаление на белите дробове, течност около белите дробове; кръвене от носа, изкашляне на кръв, запушване или дразнене на горните дихателни пътища;
- намаляване на броя на тромбоцитите (по-лесно образуване на синини или кръвене);
- проблеми със съня; промяна в настроението;
- нощно изпотяване; повишено изпотяване;

- възпаление на нервите, причиняващо изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка; главоболие; световъртеж;
- инфекция на белия дроб, инфекция на пикочните пътища, инфекция, инфекции на ушите, гъбична инфекция на устата, инфекция с херпес вирус;
- промяна в цвета на кожата под формата на петна (включително загуба на пигментация, витилиго), косопад, суха кожа, промени в цвета на косата, повишена чувствителност към слънчева светлина, лющене на кожата или рани;
- мускулна слабост;
- възпаление на черния дроб;
- високо или ниско кръвно налягане; кръвни съсиреци; ракова болка;
- заболяване на ушите, болка в ушите, звънене; загуба на слуха; замъглено зрение;
- белодробна инфекция, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища;

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаление на стомаха;
- възпаление на панкреаса;
- диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза;
- болка в мускулите;
- непоносимост към температура, жажда;
- затруднено дишане, хрипове, дрезгав глас;
- запушване на синусите, необичаен глас;
- реакции, свързани с инфузията на лекарството;
- промяна във вкусовите усещания; сънливост; нарушение на говора;
- конюнктивит, гингивит, инфекции на кожата и подкожната тъкан;
- възпаление на ставите; издуване на диск; мускулни спазми;
- болка в черния дроб, възпаление на жлъчния мехур;
- намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези; възпаление на хипофизата;
- жлеза, разположена в основата на мозъка; възпаление на щитовидната жлеза;
- натрупване на течност около сърцето; възпаление на сърдечния мускул; увреждане на сърдечния мускул;
- кръвоизлив в тумора, разкъсване на тумора;
- генитален оток, оток на скротума;
- възпаление на окото (което причинява болка и зачервяване на окото), проблеми с координацията на движенията на очите; оток на зрителния нерв;
- алергична реакция;

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- газове в чревната стена, загуба на чувствителност в устата, подут или обезцветен език;
- възпаление на слоевете, които покриват белите дробове; увеличено количество храчки;
- удебеляване на гласните струни;
- дивертикулит;
- възпаление на кожата (удебеляване, понякога формиране на люспи по кожата; хроничен сърбеж или лющене; болка по кожата);
- възпаление на мускулите, което може да включва мускулна болка или слабост (миозит) и може да бъде свързано с обрив (дерматомиозит);
- възпаление на подкожната мастна тъкан, синини по кожата;
- свръхактивност на паразитовидната жлеза; намалена активност на хипофизата;
- парализа на крайниците, нарушение на вниманието;
- изпъкналост в аортната стена;
- менструация, различна от нормалната;
- вагинално течение, сърбеж или болка на кожата извън вагината;
- загуба на слуха; чувство на загуба на равновесие;
- подуване, сърбеж на клепача; далекогледство;

- инфекция;

Свържете се с Вашия медицински специалист, ако изпитате някоя от посочените по-горе нежелани реакции.

Промени в резултатите от изследвания

LOQTORZI самостоятелно или в комбинация може да доведе до промени в резултатите от изследванията, назначени от Вашия лекар. Те включват:

- отклонения в изследванията на чернодробната функция (включително повишени нива на чернодробните ензими аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, гама-глутамил трансфераза или алкална фосфатаза в кръвта);
- отклонения в изследванията на бъбречната функция (повишено количество креатинин или други отпадни продукти, пикочна киселина, урея в кръвта; повишен брой клетки или количество протеини в урината, количество на отпадните продукти в урината, което е извън нормата);
- повишено ниво на ензима, който разгражда мазнините, и на ензима, който разгражда скорбялата;
- намалено количество калий, калций, натрий, магнезий, хлорид, фосфат и протеини в кръвта;
- повишено количество калций, калий, магнезий, натрий или фосфат в кръвта;
- повишено ниво на мускулни ензими в кръвта;
- отклонения в изследванията на функцията на щитовидната жлеза; наличие на анти тиреоидни антитела; повишаване на теллото;
- отклонения на липидите и протеините в кръвта;
- промени в киселинно-алкалното равновесие в кръвта;
- намален брой на повече от един вид кръвни клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки, тромбоцити);
- повишен брой бели кръвни клетки, неутрофили; отклонение в броя на еозинофилите, повишен брой тромбоцити;
- повишаване или намаляване на кръвните нива на хормоните на ендокринните жлези;
- отклонения при изследване на сърцето.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате LOQTORZI

LOQTORZI ще Ви бъде приложен в болница или клиника, а медицинските специалисти ще бъдат отговорни за неговото съхранение.

Ако Ви бъде дадена картонена опаковка с LOQTORZI, тя трябва да се съхранява по следния начин:

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

- Ако разределеният разтвор не се използва веднага, той може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за период до 8 часа или при температура от 2°C до 8°C за период до 24 часа от момента на разреждането до края на приложението.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите видими частици.
- Не оставяйте за съхранение неизползвано лекарство за повторна употреба. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа LOQTORZI

- Активно вещество: торипалимаб.

Един флакон с 6 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 240 mg торипалимаб.

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 40 mg торипалимаб.

- Други съставки: лимонена киселина монохидрат, манитол, полисорбат 80, натриев хлорид, натриев цитрат дихидрат (точка 2 „LOQTORZI съдържа натрий“), вода за инжекции.

Как изглежда LOQTORZI и какво съдържа опаковката

LOQTORZI се предлага като бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, практически без видими частици.

Предлага се в картонени опаковки,, съдържащи един стъклен флакон, съдържащ 6 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Topalliance Biosciences Europe Limited
Ground Floor
Two Dockland Central
Guild Street
I.f.s.c.
Dublin 1
Co. Dublin
D01 K2C5
Ирландия

Производител

Eurofins PHAST GmbH
Kardinal-Wendel-Strasse 16
Homburg
Saarland
66424
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Подготовка

- Проверете визуално разтвора за частици и промяна на цвета. Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт. Изхвърлете флакона, ако се наблюдават видими частици.
- Разрежете LOQTORZI преди интравенозното приложение.
- Изтеглете необходимия обем LOQTORZI и го инжектирайте бавно в инфузионен сак със 100 ml или 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Смесете разрежения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте. Окончателната концентрация на разрежения разтвор трябва да бъде между 1 mg/ml до 3 mg/ml.

Приложение

- Приложете разрежения разтвор интравенозно чрез инфузионна помпа, като използвате стерилен, вграден в системата филтър (размер на порите 0,2 микрона или 0,22 микрона).
- Първа инфузия: вливайте в продължение на поне 60 минути.
- Следващи инфузии: ако по време на първата инфузия не се появят реакции, свързани с нея, следващите инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути.
- Не прилагайте едновременно други лекарства през същата интравенозна система.
- Когато се прилага в същия ден като химиотерапията, LOQTORZI трябва да се приложи преди химиотерапията.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.