

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LOQTORZI 240 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička koncentráту pro infuzní roztok obsahuje 240 mg toripalimabu.

Jeden ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje 40 mg toripalimabu.

Toripalimab je humanizovaná monoklonální protilátka (mAb) imunoglobulin G4 (IgG4) vyráběná technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křečička čínského.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý roztok bez přítomnosti viditelných částic. Koncentrát pro infuzní roztok má pH v rozmezí 5,5–6,5 a osmolalitu v rozmezí 260–340 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek LOQTORZI v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem je indikován jako léčba první linie u dospělých pacientů s recidivujícím karcinomem nosohltanu, u kterého nelze provést chirurgický zákrok ani radioterapii, nebo metastazujícím karcinomem nosohltanu.

Přípravek LOQTORZI v kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem je indikován jako léčba první linie u dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, recidivujícím nebo metastazujícím spinocelulárním karcinomem jícnu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a sledovat lékaři se zkušenostmi s léčbou nádorových onemocnění.

Dávkování

Doporučený dávkovací režim přípravku LOQTORZI je 240 mg každé 3 týdny (Q3W) ve formě intravenózní infuze podávané v případě první infuze po dobu 60 minut. Pokud se během první infuze nevyskytly žádné významné reakce související s infuzí, lze následující infuze podávat po dobu 30 minut.

Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity, nebo maximálně po dobu 24 měsíců.

Úpravy dávky

Doporučené úpravy léčby pro zvládání nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 1.

Viz souhrn údajů o přípravku dalších přípravků, které mají být používány v kombinaci s přípravkem LOQTORZI.

Tabulka 1: Doporučené úpravy léčby přípravkem LOQTORZI

Nežádoucí účinek	Závažnost ¹	Úprava léčby
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky		
Pneumonitida	Stupeň 2	Přerušit ²
	Stupeň 3 nebo 4	Trvale vysadit
Průjem/kolitida	Stupeň 2 nebo 3	Přerušit ²
	Stupeň 4	Trvale vysadit
Hepatitida	Zvýšení hladin aspartátaminotransferázy (AST) / alaninaminotransferázy (ALT) na více než trojnásobek a až pětínásobek horní hranice normálního rozmezí (ULN) nebo zvýšení hladiny celkového bilirubinu na více než 1,5násobek a až trojnásobek ULN	Přerušit ²
	Zvýšení AST nebo ALT na více než pětínásobek ULN nebo zvýšení celkového bilirubinu na více než trojnásobek ULN	Trvale vysadit
Endokrinopatie	Nedostatečnost nadledvin nebo hypofýzitida stupně 2–4	Přerušit až do klinické stabilizace při hormonální substituční léčbě ²
	Hypertyreóza nebo tyreoiditida stupně 3 nebo 4	Přerušit až do klinické stabilizace při vhodné medikamentózní léčbě
	Diabetes mellitus stupně 3–4	Přerušit až do klinické stabilizace při antihyperglykemické (inzulinové) léčbě
	Hypotyreóza stupně 1–4	Léčit hormonální substituční léčbou bez přerušení podávání toripalimabu
Nefritida s poruchou funkce ledvin	Zvýšená hladina kreatininu v krvi stupně 2–3	Přerušit ²
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi stupně 4	Trvale vysadit
Exfoliativní dermatologické stavy	Podezření na Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) nebo vyrážku po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)	Přerušit ²
	Potvrzený SJS, potvrzená TEN nebo DRESS	Trvale vysadit
Myokarditida	Stupeň 2, 3 nebo 4	Trvale vysadit
Myozitida	Stupeň 2–3	

Nežádoucí účinek	Závažnost ¹	Úprava léčby
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky		
		Přerušit nebo trvale vysadit v závislosti na závažnosti ²
	Stupeň 4	Trvale vysadit
Další nežádoucí účinky (včetně mimo jiné neurologických toxicit, pankreatitidy, iritidy, uveitidy, imunitně podmíněné cystitidy a imunitně podmíněné zánětlivé artritidy)	Stupeň 2–3	Přerušit nebo trvale vysadit v závislosti na typu a závažnosti ²
	Stupeň 4	Trvale vysadit
Reakce související s infuzí		
Reakce související s infuzí	Stupeň 1 nebo 2	Přerušit nebo zpomalit rychlost infuze
	Stupeň 3 nebo 4	Ukončit infuzi. Trvale vysadit

¹ Na základě obecných terminologických kritérií Národního ústavu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology (CTCAE)) verze 5.0

² U pacientů, u nichž po snížení dávky kortikosteroidů dojde ke zlepšení na stupeň 0–1, pokračujte v léčbě přípravkem LOQTORZI. Trvale vysadte, nedojde-li do 12 týdnů od nasazení steroidů ke zmírnění příznaků alespoň na stupeň 1, nebo nelze-li do 12 týdnů od nasazení steroidů snížit dávku prednisonu na méně než 10 mg/den (nebo ekvivalentu), nebo nelze-li endokrinopatie klinicky stabilizovat hormonální substituční léčbou.

Karta pacienta

Všichni lékaři předepisující přípravek LOQTORZI mají informovat pacienty o kartě pacienta, na které je uvedeno, co má pacient dělat, objeví-li se u něj jakékoli příznaky imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Lékař poskytne tuto kartu pacienta každému pacientovi.

Zvláštní populace pacientů

Starší osoby

U pacientů starších 65 let není doporučena žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin není k dispozici dostatek údajů pro doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater není k dispozici dostatek údajů pro doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku LOQTORZI u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek LOQTORZI je určen pouze k intravenóznímu podání a musí být podáván infuzí. První infuze má být podávána po dobu 60 minut pomocí infuzní pumpy přes in-line filtr (velikost pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu). Pokud se během první infuze nevyskytly žádné reakce související s infuzí, lze následující infuze podávat po dobu 30 minut.

Je-li přípravek LOQTORZI podáván ve stejný den jako chemoterapie, má být podán před podáním chemoterapie jinou intravenózní linkou.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky

U pacientů léčených protilátkami blokujícími dráhu proteinu programované buněčné smrti 1 / ligandu programované smrti 1 (PD-1/PD-L1), včetně toripalimabu, se mohou objevit imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo fatální. Přestože se imunitně podmíněné nežádoucí účinky obvykle vyskytují během léčby protilátkami PD-1/PD-L1, příznaky se mohou projevit také po ukončení léčby. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky se mohou objevit v jakémkoli orgánu nebo tkáni a mohou postihnout více než jeden tělesný systém současně. Významné imunitně podmíněné nežádoucí účinky uvedené v této části nezahrnují všechny možné závažné a fatální imunitně podmíněné nežádoucí účinky.

Pro zajištění bezpečného použití protilátek blokujících PD-1/PD-L1 je nezbytná včasná identifikace a léčba imunitně podmíněných nežádoucích účinků. U pacientů je třeba pečlivě sledovat známky a příznaky imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Na začátku léčby je třeba provést klinické chemické testy, včetně testů jaterních enzymů, kreatininu a funkce štítné žlázy, a pravidelně je opakovat během léčby. V případě podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky je třeba zahájit příslušná vyšetření pro vyloučení alternativních etiologií, včetně infekce. Je třeba neprodleně zahájit lékařskou péči, včetně případné konzultace se specialistou.

V závislosti na typu a závažnosti nežádoucího účinku je třeba podávání toripalimabu přerušit nebo trvale vysadit (viz bod 4.2). Má-li být léčba toripalimabem přerušena nebo trvale vysazena, podávejte léčbu systémovými kortikosteroidy (1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu), a to až do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší. Při podezření na myokarditidu zahajte podávání vysokých dávek steroidů (např. metylprednisolon 1 g/den intravenózně po dobu 3–5 dnů). Po zlepšení na stupeň 1 nebo nižší zahajte snižování dávky kortikosteroidů. U pacientů, u nichž se nedaří zvládnout imunitně podmíněné nežádoucí reakce léčbou kortikosteroidy, zvažte podání jiných systémových imunosupresiv. V případě endokrinopatií je třeba v odůvodněných případech zahájit hormonální substituční léčbu.

Léčbu toripalimabem lze znovu zahájit do 12 týdnů po poslední dávce toripalimabu, pokud se nežádoucí reakce zmírní na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů sníží na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně.

Léčbu toripalimabem je třeba trvale vysadit v případě jakéhokoli imunitně podmíněného nežádoucího účinku stupně 3, který se opakuje, a v případě jakéhokoli nežádoucího účinku ve formě imunitně podmíněné toxicity stupně 4, s výjimkou endokrinopatií, které jsou kontrolovány substitučními hormony (viz body 4.2 a 4.8).

Pokyny pro zvládání toxicity u nežádoucích účinků, které nutně nevyžadují systémové steroidy (např. endokrinopatie a kožní reakce), jsou popsány níže.

Imunitně podmíněná pneumonitida

Toripalimab může způsobit imunitně podmíněnou pneumonitidu (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pneumonitidy. Podezření na pneumonitidu je třeba potvrdit rentgenovým snímkem a vyloučit jiné příčiny. Pacienty je třeba léčit úpravami léčby toripalimabem a kortikosteroidy podle klinické indikace (viz bod 4.2 a pokyny pro léčbu kortikosteroidy v bodě 4.4 výše).

Imunitně podmíněná kolitida

Toripalimab může způsobit imunitně podmíněnou kolitidu, která se může projevit průjmem (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy a zvládat je úpravami léčby toripalimabem, antidiaroidy a kortikosteroidy podle klinické indikace (viz bod 4.2 a pokyny pro léčbu kortikosteroidy v bodě 4.4 výše). V případě kolitidy refrakterní na kortikosteroidy zvažte zopakování vyšetření na infekce k vyloučení alternativních etiologií. U pacientů s imunitně podmíněnou kolitidou refrakterní na kortikosteroidy léčených jinými protilátkami blokujícími PD-1/PD-L1 byla hlášena infekce/reaktivace infekce cytomegaloviry (CMV).

Imunitně podmíněná hepatotoxicita a hepatitida

Toripalimab může způsobit imunitně podmíněnou hepatitidu (viz bod 4.8). U pacientů je třeba pravidelně sledovat změny jaterních funkcí podle indikace na základě klinického posouzení. Pacienty je třeba léčit úpravami léčby toripalimabem (viz bod 4.2) a kortikosteroidy podle klinické indikace (viz pokyny pro léčbu kortikosteroidy v bodě 4.4 výše).

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Nedostatečnost nadledvin

Toripalimab může způsobit primární nebo sekundární nedostatečnost nadledvin (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky nedostatečnosti nadledvin. Při nedostatečnosti nadledvin stupně 2–4 je třeba toripalimab přerušit, dokud není pacient při fyziologické hormonální substituční léčbě klinicky stabilní (viz bod 4.2).

Hypofyzitida

Toripalimab může způsobit imunitně podmíněnou hypofyzitidu (viz bod 4.8). Hypofyzitida se může projevovat akutními příznaky spojenými se zbytněním nádoru, jako jsou bolest hlavy, fotofobie nebo defekty zorného pole. Hypofyzitida může způsobit hypopituitarismus. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky hypofyzitidy. Při hypofyzitidě stupně 2–4 je třeba toripalimab přerušit, dokud není pacient při fyziologické hormonální substituční léčbě klinicky stabilní (viz bod 4.2).

Poruchy štítné žlázy

Toripalimab může způsobit imunitně podmíněné poruchy štítné žlázy (viz bod 4.8). Před zahájením léčby a pravidelně během léčby je třeba u pacientů sledovat známky a příznaky poruch štítné žlázy podle indikace na základě klinického posouzení.

Hypotyreózu lze léčit substituční léčbou bez přerušování podávání toripalimabu a bez kortikosteroidů (viz bod 4.2). Tyreoiditida se může projevovat se současnou dysfunkcí štítné žlázy nebo bez ní. Tyreoiditidu a hypertyreózu lze zvládat symptomaticky, což může zahrnovat supresi štítné žlázy a/nebo v případě akutní tyreoiditidy léčbu kortikosteroidy. V případě tyreoiditidy stupně ≥ 3 nebo hypertyreózy je třeba podávání toripalimabu přerušit do doby, než budou zvládnuty medikamentózní léčbou a pacient bude klinicky stabilní. U pacientů je třeba sledovat výskyt hypotyreózy, která může následovat po hypertyreóze nebo tyreoiditidě. Funkci štítné žlázy a hladiny hormonů je třeba sledovat, aby mohla být zajištěna vhodná hormonální substituční léčba.

Diabetes mellitus 1. typu, který se může projevit diabetickou ketoacidózou

Toripalimab může způsobit imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat hyperglykémii a jiné známky a příznaky diabetu. U pacientů s hyperglykemií stupně ≥ 3 s diabetem mellitus 1. typu je třeba zahájit léčbu inzulínem podle klinické indikace a léčbu toripalimabem přerušit. Léčbu toripalimabem lze obnovit, je-li diabetes kontrolován medikamentózní léčbou včetně léčby inzulínem a pacient je klinicky stabilní (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná nefritida

Toripalimab může způsobit imunitně podmíněnou nefritidu (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat změny funkce ledvin a vyloučit jiné příčiny poruchy funkce ledvin. Léčbu toripalimabem je třeba upravit (viz bod 4.2) a podle klinické indikace nasadit kortikosteroidy (viz pokyny pro léčbu kortikosteroidy v bodě 4.4 výše).

Imunitně podmíněné nežádoucí kožní reakce

Toripalimab může způsobit imunitně podmíněnou vyrážku nebo dermatitidu (viz bod 4.8). U pacientů léčených protilátkami blokujícími PD-1/PD-L1 byla hlášena exfoliativní dermatitida včetně Stevens-Johnsonova syndromu, vyrážky po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky a toxické epidermální nekrolýzy.

U pacientů je třeba sledovat nežádoucí kožní reakce a zvládat je úpravami léčby toripalimabem (viz bod 4.2) a kortikosteroidy podle klinické indikace (viz pokyny pro léčbu kortikosteroidy v bodě 4.4 výše).

Imunitně podmíněná myokarditida

Toripalimab může způsobit imunitně podmíněnou myokarditidu (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky myokarditidy. Při podezření na myokarditidu je třeba okamžitě zahájit léčbu vysokými dávkami steroidů a neprodleně zahájit konzultace s kardiologem a provést diagnostické vyšetření podle aktuálních klinických doporučení. Pacienty je třeba léčit úpravami léčby toripalimabem (viz bod 4.2) a kortikosteroidy podle klinické indikace (viz pokyny pro léčbu kortikosteroidy v bodě 4.4 výše). Pokud nedojde ke zlepšení příhody do 48 hodin po zahájení léčby kortikosteroidy, zvažte přidání imunosupresiv.

Imunitně podmíněná myozitida

Toripalimab může způsobit imunitně podmíněnou myozitidu (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky myozitidy. Při podezření na myozitidu monitorujte sériově aldolázu a kreatinkinázu a zvažte diagnostické vyšetření podle aktuálních klinických doporučení. Pacienty je třeba léčit úpravami léčby toripalimabem (viz bod 4.2) a kortikosteroidy podle klinické indikace (viz pokyny pro léčbu kortikosteroidy v bodě 4.4 výše).

Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Vzhledem k mechanismu účinku toripalimabu se mohou vyskytnout i další potenciální imunitně podmíněné nežádoucí účinky, včetně potenciálně závažných příhod (např. encefalitida, demyelinizační neuropatie [včetně Guillain Barré syndromu], myastenický syndrom, sarkoidóza, vaskulitida, rabdomyolýza). Mezi klinicky významné imunitně podmíněné nežádoucí účinky hlášené u méně než 1 % pacientů léčených toripalimabem v klinických studiích patřily pankreatitida, iritida, uveitida, imunitně podmíněná zánětlivá artritida a imunitně podmíněná cystitida. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněných nežádoucích účinků a léčit je úpravami léčby toripalimabem (viz bod 4.2) a kortikosteroidy podle klinické indikace (viz pokyny pro léčbu kortikosteroidy v bodě 4.4 výše).

Nežádoucí účinky související s transplantací

U pacientů léčených inhibitory PD-1 byla v rámci postmarketingového sledování hlášena rejekce transplantovaného solidního orgánu. Léčba toripalimabem může riziko rejekce transplantovaného solidního orgánu zvýšit. U těchto pacientů je třeba zvážit přínos léčby toripalimabem oproti riziku možné rejekce orgánu.

U pacientů, kteří před zahájením léčby protilátkami blokujícími receptor PD-1/PD-L1 nebo po ní podstoupili alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), se mohou vyskytnout fatální a jiné závažné komplikace. Ke komplikacím souvisejícím s transplantací patří hyperakutní reakce štěpu proti hostiteli (GVHD), akutní GVHD, chronická GVHD, venookluzivní jaterní nemoc po přípravném režimu se sníženou intenzitou a febrilní syndrom vyžadující podání steroidů bez identifikované příčiny infekce. Tyto komplikace se mohou vyskytnout navzdory intervenční terapii mezi bloádou PD-1/PD-L1 a alogenní HSCT. Pečlivě pacienty sledujte, zda se u nich nevyskytnou komplikace související s transplantací, a neprodleně zasáhněte. Zvažte přínosy versus rizika léčby protilátkou blokující receptor PD-1/PD-L1 před nebo po alogenní HSCT.

Reakce související s infuzí

Toripalimab může způsobit závažné a potenciálně život ohrožující reakce související s infuzí (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí. Pacienty je třeba léčit úpravami léčby toripalimabem a poskytovat jim podpůrnou péči podle klinické indikace (viz bod 4.2). U pacientů s reakcemi souvisejícími s infuzí lze zvážit premedikaci antipyretiky a antihistaminiky ke zmírnění rizika následných reakcí souvisejících s infuzí.

Pacienti vyloučení z klinických studií

Pro zařazení do klinických studií s toripalimabem nebyli způsobilí pacienti s aktivními infekcemi (aktivní tuberkulóza nebo hepatitida B nebo C nebo infekce HIV), imunosuprimovaným stavem (systémové kortikosteroidy > 10 mg ekvivalentu prednisonu denně během 2 týdnů před randomizací), aktivními systémovými autoimunitními onemocněními (s výjimkou kontrolované hypotyreózy nebo diabetu mellitu), aktivními nebo neléčenými metastázami v centrálním nervovém systému, stavem výkonnosti podle skupiny Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 nebo intersticiálním plicním onemocněním v anamnéze. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater je k dispozici jen omezené množství informací (viz bod 5.2).

Při nedostatku údajů má být toripalimab u těchto populací používán opatrně a po pečlivém zhodnocení poměru přínosů a rizik pro pacienta.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí. Vzhledem k tomu, že toripalimab je odstraňován z oběhu prostřednictvím katabolismu, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Toripalimab není substrátem pro cytochrom P450 ani pro transportéry léčivých látek. Toripalimab není cytokin a je nepravděpodobné, že by byl modulátorem cytokinů. Kromě toho se neočekává farmakokinetická interakce toripalimabu s účinnými látkami s malými molekulami. Nejsou k dispozici žádné důkazy o interakci zprostředkované nespecifickou clearancí lysozomální degradace pro protilátky.

Před zahájením léčby toripalimabem je třeba se vyhnout použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to z důvodu jejich možného narušení farmakodynamické aktivity a účinnosti toripalimabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva lze však použít po zahájení léčby toripalimabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků (viz bod 4.4). Kortikosteroidy lze použít také jako premedikaci, je-li toripalimab používán v kombinaci s chemoterapií, a to jako antiemetickou profylaxi a/nebo ke zmírnění nežádoucích účinků souvisejících s chemoterapií.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají během léčby toripalimabem a ještě nejméně 4 měsíce po poslední dávce toripalimabu používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání toripalimabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech s toripalimabem nebyly provedeny. Studie na zvířatech však prokázaly, že inhibice dráhy PD-1/PD-L1 může vést ke zvýšenému riziku imunitně podmíněné rejekce vyvíjejícího se plodu a způsobit úmrtí plodu (viz bod 5.3). Je známo, že lidský imunoglobulin G4 (IgG4) prochází placentární bariérou; toripalimab tedy může být potenciálně přenesen z matky na vyvíjející se plod. Toripalimab lze v těhotenství nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, podávat, pouze pokud klinický přínos převáží potenciální riziko.

Kojení

Není známo, zda se toripalimab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že protilátky (včetně IgG4) se vylučují do lidského mateřského mléka; riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání toripalimabu.

Pokud se žena rozhodne pro léčbu toripalimabem, má být poučena, že během léčby toripalimabem a ještě nejméně 4 měsíce po poslední dávce toripalimabu nesmí kojit.

Fertilita

Studie hodnotící vliv toripalimabu na fertilitu nebyly provedeny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Toripalimab má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů byly po podání toripalimabu hlášeny závratě a únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Toripalimab v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu (viz bod 4.2)

Bezpečnost toripalimabu v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu byla hodnocena u 403 pacientů s NPC nebo spinocelulárním karcinomem jícnu (OSCC) léčených dávkou 240 mg toripalimabu každé 3 týdny ve studiích JUPITER-02 nebo JUPITER-06. Medián doby trvání léčby u těchto pacientů činil 6,5 měsíce (rozmezí 1 den–2,1 roku). Četnosti uvedené níže a v tabulce 2 vycházejí ze všech hlášených nežádoucích účinků, bez ohledu na posouzení příčinné souvislosti zkoušejícím. Nejčastějšími nežádoucími účinky v této populaci pacientů byly anémie (44,9 %), leukopenie (41,7 %), neutropenie (39,0 %), trombocytopenie (30,3 %), nevolnost (29,8 %), zvracení (27,3 %), snížená chuť k jídlu (23,8 %), vyrážka (23,8 %), únava (23,6 %), abnormální funkční jaterní testy (22,3 %), hypotyreóza (18,4 %), zácpa (16,6 %), neuropatie (15,1 %), kolitida (14,1 %), pyrexie (13,6 %), kašel (11,4 %), pruritus (11,4 %), snížená renální clearance kreatininu (11,2 %) a hyponatremie (10,2 %). Výskyt nežádoucích účinků stupně 3–5 u pacientů s NPC činil u kombinované léčby s toripalimabem 81,5 % a u chemoterapie samotné 83,9 % a u pacientů s OSCC u kombinované léčby s toripalimabem 24,9 % a u chemoterapie samotné 13,6 %.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích toripalimabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií jsou uvedeny v tabulce 2. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti. Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

V tabulce 2 jsou uvedeny pouze nežádoucí účinky související s léčbou. Četnosti nežádoucích účinků z klinických studií vycházejí z četností nežádoucích účinků ze všech příčin, kdy část nežádoucích účinků může mít i jiné příčiny než léčivý přípravek, například onemocnění, jiné léky nebo nesouvisející příčiny. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti.

Údaje vztahující se k bezpečnosti vycházejí z 1 514 pacientů léčených toripalimabem (z toho 1 100 pacientů bylo vystaveno toripalimabu v monoterapii a 514 pacientů v kombinaci s chemoterapií) s průměrnou dobou (rozmezí 0,03 měsíce až 35,9 měsíce) expozice toripalimabu 7,0 měsíce a mediánem doby expozice 3,7 měsíce (mezikvartilové rozpětí 8,7 měsíce) v 15 klinických studiích fáze

1, 2 nebo 3. Informace o demografických údajích a základních charakteristikách účastníků hlavních klinických studií naleznete v bodě 5.1.

Pokud je toripalimab podáván v kombinaci s chemoterapií, přečtěte si před zahájením léčby souhrn údajů o přípravku příslušných složek kombinované léčby.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky u pacientů léčených toripalimabem

Infekce a infestace	
Velmi časté	infekce horních cest dýchacích
Časté	pneumonie, infekce močových cest, infekce (nespecifikované podle místa nebo patogenu), ušní infekce ¹ , infekce zubů a měkkých tkání dutiny ústní ² , infekce herpes simplex/herpes zoster
Méně časté	konjunktivitida, gingivitida, infekce kůže a podkožní tkáně ³ , infekce kůže, bakteriémie, infekce prstů nohy, paronychium/dermatofytóza nehtu, osteomyelitida, tuberkulóza plic
Vzácné	divertikulitida, reaktivace hepatitidy B, svalový absces, urosepse
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Časté	bolest vyvolaná nádorem
Méně časté	nádorové krvácení, ruptura tumoru
Vzácné	myelodysplastický syndrom
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	anémie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie
Časté	leukocytóza, neutrofilie, lymfopenie
Méně časté	koagulopatie, selhání kostní dřeně, myelosuprese
Vzácné	eozinopenie, pancytopenie
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	přecitlivělost/sérová nemoc
Endokrinní poruchy	
Velmi časté	hypotyreóza
Časté	hypertyreóza
Méně časté	tyreoiditida, nedostatečnost nadledvin/snížený kortizol, porucha štítné žlázy (kromě hypotyreózy a hypertyreózy), hypofyzitida/syndrom prázdného sedla
Vzácné	hyperparatyreóza, hypopituitarismus
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	snížená chuť k jídlu, hyponatremie, snížení tělesné hmotnosti, hypoproteinemie, hyperglykemie, hypokalemie, hyperurikemie/dna
Časté	hypochlorémie, hypomagnezémie, hypokalcémie, hypofosfatémie, hyperkalémie, hyperkalcémie, hypoglykemie, dehydratace
Méně časté	elektrolytová nerovnováha, hyperfosfatemie, hypernatremie, acidobazická porucha ⁴ , diabetes mellitus, podvýživa, hypovolemie
Vzácné	hypolipidemie
Psychiatrické poruchy	
Časté	hypersomnie/insomnie
Méně časté	deprese/dysforie, úzkost
Vzácné	duševní porucha, tik
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	neuropatie ⁵
Časté	závratě, bolest hlavy, neurotoxicita, dysgeuzie
Méně časté	somnolence, synkopa, encefalopatie, epilepsie, tremor, porucha paměti, dysartrie, porucha nervového systému, porucha řeči
Vzácné	porucha pozornosti, intrakraniální krvácení, paraplegie
Poruchy oka	
Časté	rozmazané vidění
Méně časté	zánět oka ⁶ , okohybná porucha, edém papily

Vzácné	blefarochaláza, glaukomatocyklitické krize, hypermetropie, retinální krvácení
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	porucha ucha ⁷
Méně časté	vertigo, hluchota
Srdeční poruchy	
Velmi časté	arytmie ⁸
Méně časté	perikardiální výpotek, srdeční selhání/srdeční dysfunkce, myokarditida/imunitně zprostředkovaná myokarditida, poškození myokardu/ischemie myokardu, srdeční diskomfort
Vzácné	onemocnění aortální chlopně, srdeční porucha
Cévní poruchy	
Časté	hypertenze, hypotenze/ortostatická hypotenze, embolie a trombóza
Méně časté	flebitida
Vzácné	aortální aneuryzma, zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	kašel
Časté	dyspnoe, pneumonitida/imunitně zprostředkované plicní onemocnění/intersticiální plicní onemocnění, poruchy horních cest dýchacích ⁹ , hemoptýza, epistaxe, pleurální výpotek, škytání, dysfonie, alergická rýma
Méně časté	nazální překrvení, respirační selhání, bronchospasmus, porucha nosní dutiny, aspirační pneumonie, zvýšené vylučování hlenu, tracheoezofageální píštěl
Vzácné	hydrotorax, pleuritida, ztlustění hlasivek
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	nevolnost/dyspepsie/eruktace, zvracení, zácpa/dyschezie, kolitida/průjem, bolest břicha
Časté	stomatitida, břišní distenze/flatulence, sucho v ústech, dysfagie, bolest zubů, gastrointestinální krvácení, refluxní choroba jícnu/hyperchlorhydrie
Méně časté	střevní obstrukce/subileus, gastritida, gastroenteritida, obstrukce jícnu, pankreatitida, proktalgie, žaludeční porucha, žaludeční vřed, gastrointestinální porucha, žaludeční dilatace, žaludeční píštěl, orální hypestezie
Vzácné	fekalom, vřed jícnu, porucha pankreatu, střevní pneumatóza, zduřelý jazyk, změna barvy jazyka
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi časté	hyperbilirubinemie/ikterus
Časté	hepatitida ¹⁰ , zvýšení celkových žlučových kyselin
Méně časté	bolest jater, cholecystitida, jaterní steatóza
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	vyrážka ¹¹ , pruritus
Časté	alopecie, vitiligo, porucha pigmentace
Méně časté	noční pocení, poruchy kůže, exfoliace kůže, nadměrné pocení, suchá kůže, vřed na kůži, změny barvy vlasů, psoriáza, fotosenzitivní reakce, kožní hyperpigmentace
Vzácné	dermatomyozitida, leukoderma, neurodermatitida, onychomadéza, bolest kůže, panikulitida, pemfigus, senilní purpura, teleangiektázie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté	muskuloskeletální bolest
Časté	svalová slabost, artritida/snížený rozsah pohybu kloubů/periartitida
Méně časté	svalové spazmy, výhřez meziobratlové ploténky, myozitida
Vzácné	zbytnění v končetinách
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi časté	proteinurie, hematurie
Časté	poranění ledviny/nefropatie
Méně časté	polakisurie, hydronefróza, rozšíření kalichů a pánvičky, dilatace močovodu
Vzácné	neinfekční cystitida, hydroureter, imunitně zprostředkovaná porucha ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	

Méně časté	benigní hyperplazie prostaty, bolest prsu, edém genitálu, skrotální edém
Vzácné	hypomenorea, menoragie, porucha menstruace, nepravidelná menstruace, kalcifikace prostaty, vulvovaginální zánět
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únava, pyrexie, bolest ¹²
Časté	edém, onemocnění podobající se chřipce, edém tváře, zimnice, porucha oka ¹³
Méně časté	bolest obličeje, otok, nesnášenlivost teploty, žízeň
Vzácné	reakce v místě podání, hyperplazie, bolest způsobená zdravotnickým prostředkem, vylučování sekretu
Vyšetření	
Velmi časté	abnormální funkční jaterní test, abnormální funkční test štítné žlázy, zvýšené nebo snížené lipidy, abnormální vyšetření moči ¹⁴
Časté	snížená renální clearance kreatininu, snížená krevní kreatinfosfokináza/zvýšená krevní kreatinfosfokináza, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšená amyláza, abnormální počet lymfocytů/abnormální počet monocytů, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená močovina v krvi, zvýšená hmotnost, zvýšená lipáza, abnormální elektrokardiogram, zvýšený C-reaktivní protein, pozitivní okulní krvácení, abnormální vyšetření srdce ¹⁵
Méně časté	zvýšený počet krevních destiček, pozitivní protilátky proti štítné žláze, abnormální počet eozinofilů, zvýšený prolaktin v krvi, snížený testosteron v krvi, zvýšený folikuly stimulující hormon v krvi, zvýšený luteinizační hormon v krvi, snížený výdej moči
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Méně časté	reakce související s infuzí, kontuze/poranění svalu, zlomené žebro

Následující termíny představují spíše skupinu souvisejících příhod, které popisují zdravotní stav, než jednu příhodu.

¹Ušní infekce zahrnují mastoiditidu, myringitidu a otitidu media

²Infekce zubů a měkkých tkání ústní dutiny zahrnují orální kandidózu, perikoronitidu a periodontitidu.

³Infekce kůže a podkožní tkáně zahrnují celulitidu, folikulitidu a subkutánní absces.

⁴Porucha acidobazické rovnováhy zahrnuje metabolickou acidózu, metabolickou alkalózu a metabolickou poruchu.

⁵Neuropatie zahrnuje anestezii, anosmii, mravenčení, hypestézii, Lhermitteův příznak, poranění nervu, periferní neuropatii, parestézii, parosmii, periferní motorickou neuropatii, periferní senzickou neuropatii, obrnu nervus peroneus, obrnu jazyka, poruchu VI. hlavového nervu, poranění VI. nervu a obrnu hlasivek.

⁶Zánět oka zahrnuje zánět oka, iritidu, keratitidu a uveitidu.

⁷Porucha ucha zahrnuje bolest ucha, poruchu Eustachovy trubice, nedoslýchavost, zánět středního ucha, otoreu a tinnitus.

⁸Na základě standardního dotazu včetně bradyarytmií a tachyarytmií.

⁹Poruchy horních cest dýchacích zahrnují katar, sucho v krku, laryngeální edém, laryngeální bolest, nazální obstrukci, rinagii, rinoreu a podráždění v krku.

¹⁰Hepatitida zahrnuje polékové poškození jater, selhání jater, abnormální jaterní funkce a imunitně zprostředkovanou hepatitidu.

¹¹Vyrážka zahrnuje dermatitidu, akneiformní dermatitidu, alergickou dermatitidu, polékový kožní výsev, ekzém, erytém, Erythema multiforme, dermatitidu ruky, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, papulu, vyrážku, erytematózní vyrážku, vyrážku na kůži celého těla, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědící vyrážku, pustulózní vyrážku, vezikulózní vyrážku, kožní ložisko a kopřivku.

¹²Bolest zahrnuje hrudní diskomfort, bolest na hrudi, bolest oka, bolest lymfatických uzlin, nekardiální bolest na hrudi a bolest.

¹³Porucha oka zahrnuje kataraktu, diplopii, suché oko, svědění oka a otok oka.

¹⁴Abnormální vyšetření moči zahrnuje přítomný bilirubin v moči, přítomný močový krystal, přítomnou glukózu v moči, zvýšenou močovinu v moči, přítomné válečky v moči, přítomný močový sediment, zvýšený bilirubin v moči, přítomné ketolátky v moči, zvýšený urobilinogen v moči a pozitivní leukocyty v moči.

¹⁵Abnormální vyšetření srdce zahrnuje zvýšenou kreatinfosfokinázu MB v krvi, zvýšený mozkový natriuretický peptid a zvýšený troponin.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Údaje o následujících imunitně podmíněných nežádoucích účincích vycházejí z dat 403 pacientů léčených toripalimabem v dávce 240 mg Q3W v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu a

gemcitabin (n=146) nebo v kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem (n=257). Pokyny pro léčbu těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodech 4.2 a 4.4.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky (viz bod 4.4)

Imunitně podmíněná pneumonitida

Imunitně podmíněná pneumonitida se vyskytla u 3,2 % (13/403) pacientů léčených toripalimabem ve studiích JUPITER-02 a JUPITER-06, což zahrnovalo 2 případy (0,5 %) nežádoucích účinků stupně 3 a 7 případů (1,7 %) nežádoucích účinků stupně 2. Medián doby do nástupu pneumonitidy činil 5,4 měsíce (rozmezí 1,3 až 16,6 měsíce). Medián doby trvání činil 2,8 měsíce (rozmezí 0,8 až 20,9 měsíce). Kortikosteroidy byly podány u 69,2 % (9/13) pacientů. K trvalému vysazení léčby došlo u 3 (0,7 %) a k přerušení léčby toripalimabem u 5 (1,2 %) pacientů. U 31,0 % (4/13) pacientů imunitně podmíněná pneumonitida odezněla.

Imunitně podmíněná kolitida

Imunitně podmíněná kolitida se vyskytla u 0,7 % (3/403) pacientů léčených toripalimabem ve studiích JUPITER-02 a JUPITER-06, což zahrnovalo 2 případy (0,5 %) nežádoucích účinků stupně 3 a 1 případ (0,2 %) nežádoucích účinků stupně 2. Medián doby do nástupu kolitidy činil 3,7 měsíce (rozmezí 1,5 až 5,1 měsíce). Medián doby trvání činil 1,3 měsíce (rozmezí 1,3 až 1,3 měsíce). Kortikosteroidy byly podány u 66,7 % (2/3) pacientů. K trvalému vysazení léčby došlo u 2 (0,5 %) pacientů a k přerušení léčby toripalimabem u 1 (0,2 %) pacienta. U 33 % (1/3) těchto pacientů imunitně podmíněná kolitida odezněla.

Imunitně podmíněná hepatotoxicita a hepatitida

Imunitně podmíněná hepatitida se vyskytla u 2,0 % (8/403) pacientů léčených toripalimabem ve studiích JUPITER-02 a JUPITER-06, což zahrnovalo 2 případy (0,5 %) nežádoucích účinků stupně 4, 5 případů (1,2 %) nežádoucích účinků stupně 3 a 1 případ (0,2 %) nežádoucích účinků stupně 2. Medián doby do nástupu hepatitidy činil 4,0 měsíce (rozmezí 0,7 až 22,7 měsíce). Medián doby trvání činil 0,6 měsíce (rozmezí 0,4 až 3,2 měsíce). Kortikosteroidy byly podány 7 z 8 (87,5 %) pacientů. K trvalému vysazení léčby došlo u 5 (1,2 %) a k přerušení léčby toripalimabem u 2 (0,5 %) pacientů. U 87,5 % (7/8) těchto pacientů imunitně podmíněná hepatitida odezněla.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Imunitně podmíněná nedostatečnost nadledvin se vyskytla u 0,2 % (1/403) pacientů léčených toripalimabem ve studiích JUPITER-02 a JUPITER-06, což zahrnovalo 1 případ (0,2 %) nežádoucích účinků stupně 3. Doba do nástupu nežádoucího účinku byla 2,0 měsíce. Tomuto pacientovi byly podány kortikosteroidy. Toripalimab byl trvale vysazen.

Tyreoiditida se vyskytla u 2,0 % (8/403) pacientů léčených toripalimabem ve studiích JUPITER-02 a JUPITER-06, což zahrnovalo 4 případy (1,0 %) nežádoucích účinků stupně 2 a 4 případy (1,0 %) nežádoucích účinků stupně 1. Medián doby do nástupu tyreoiditidy činil 5,9 měsíce (rozmezí 0,7 až 13,5 měsíce). Medián doby trvání činil 11,7 měsíce (rozmezí 7,4 až 17,8 měsíce). Kortikosteroidy byly nutné u 1/8 (12,5 %) pacientů a hormonální substituční léčba u 5/8 (62,5 %) pacientů. K trvalému vysazení léčby došlo u 1/403 (0,2 %) a k přerušení léčby u 1/403 (0,2 %) pacientů. U 12,5 % (1/8) těchto pacientů tyreoiditida odezněla.

U pacientů léčených toripalimabem ve studiích JUPITER-02 a JUPITER-06 se hypertyreóza vyskytla u 2,0 % (8/403) pacientů, přičemž ve všech případech se jednalo o nežádoucí účinky stupně 1. Medián doby do nástupu hypertyreózy činil 6,5 měsíce (rozmezí 1,5 až 12,5 měsíce). Medián doby trvání činil 1,4 měsíce (rozmezí 0,7 až 3,7 měsíce).

Hypotyreóza se vyskytla u 17,1 % (69/403) pacientů léčených toripalimabem ve studiích JUPITER-02 a JUPITER-06, což zahrnovalo 46 případů (11,4 %) nežádoucích účinků stupně 2 a 23 případů (5,7 %) nežádoucích účinků stupně 1. Medián doby do nástupu hypertyreózy činil 5,9 měsíce (rozmezí 1,2 až 20,7 měsíce). Medián doby trvání činil 3,2 měsíce (rozmezí 0,4 až 30,6 měsíce). Substituční léčba hormony štítné žlázy byla nutná u 72,5 % (50/69) pacientů. Kortikosteroidy byly podány 1 z 69

(1,4 %) pacientů. U žádného pacienta nedošlo k trvalému vysazení léčby a u 1,2 % (5/403) pacientů byla léčba toripalimabem přerušena.

U pacientů léčených toripalimabem ve studiích JUPITER-02 a JUPITER-06 se diabetes mellitus vyskytl u 0,2 % (1/403) pacientů, což zahrnovalo 1 případ (0,2 %) nežádoucích účinků stupně 3 a žádný případ nežádoucích účinků stupně 2. Doba do nástupu diabetu mellitu činila 0,7 měsíce. Pacientovi nebyly podávány kortikosteroidy, ale byl léčen inzulinem. U pacienta nebyla trvale vysazena ani přerušena léčba toripalimabem.

U pacientů léčených toripalimabem ve studiích JUPITER-02 a JUPITER-06 se hypofyzitida vyskytla u 0,2 % (1/403) pacientů s jedním (0,2 %) nežádoucím účinkem stupně 2. Doba do nástupu hypofyzitidy činila 23,7 měsíce. Byly podávány kortikosteroidy a u pacienta nedošlo k trvalému vysazení ani k přerušení podávání toripalimabu.

Imunitně podmíněné nežádoucí kožní reakce

Imunitně podmíněné nežádoucí kožní reakce se vyskytly u 9,4 % (38/403) pacientů léčených toripalimabem ve studiích JUPITER-02 a JUPITER-06, což zahrnovalo 12 případů (3,0 %) nežádoucích účinků stupně 3 a 8 případů (2,0 %) nežádoucích účinků stupně 2. Medián doby do nástupu imunitně podmíněných nežádoucích kožních reakcí činil 1,0 měsíc (rozmezí 0,1 až 23,1 měsíce). Medián doby trvání činil 1,2 měsíce (rozmezí 0,1 až 13,1 měsíce). U 18,4 % (7/38) pacientů s imunitně podmíněnými nežádoucími kožními reakcemi byly nutné systémové kortikosteroidy. U 1,5 % (6) pacientů vedly imunitně podmíněné nežádoucí kožní reakce k trvalému vysazení nebo k přerušení podávání toripalimabu. U 73,7 % (28/38) těchto pacientů imunitně podmíněné nežádoucí kožní reakce odezněly.

Imunitně podmíněná myokarditida

Imunitně podmíněná myokarditida se vyskytla u 0,7 % (3/403) pacientů léčených toripalimabem ve studiích JUPITER-02 a JUPITER-06, což zahrnovalo 2 případy (0,5 %) nežádoucích účinků stupně 4 a 1 případ (0,2 %) nežádoucích účinků stupně 3. Medián doby do nástupu imunitně podmíněné myokarditidy činil 1,7 měsíce (rozmezí 1,4 až 4,1 měsíce). Medián doby trvání činil 1,3 měsíce (rozmezí 1,0 až 1,6 měsíce). Všem třem pacientům s imunitně podmíněnou myokarditidou byly podávány kortikosteroidy. U dvou pacientů byla léčba toripalimabem trvale vysazena a u žádného pacienta nebyla přerušena. U 33,3 % (1/3) těchto pacientů imunitně podmíněná myokarditida odezněla.

Imunitně podmíněná myozitida

Imunitně podmíněná myozitida se vyskytla u 0,5 % (2/403) pacientů léčených toripalimabem ve studiích JUPITER-02 a JUPITER-06, což zahrnovalo 2 případy (0,5 %) nežádoucích účinků stupně 3 a žádný případ nežádoucích účinků stupně 2. Medián doby do nástupu imunitně podmíněné myozitidy činil 2,5 měsíce (rozmezí 1,2 až 3,9 měsíce). Dvěma pacientům s imunitně podmíněnou myozitidou byly podávány kortikosteroidy a u obou byl toripalimab trvale vysazen.

Imunitně podmíněná nefritida

Imunitně podmíněná nefritida se vyskytla u 0,2 % (1/403) pacientů léčených toripalimabem ve studiích JUPITER-02 a JUPITER-06. Doba do nástupu imunitně podmíněné nefritidy činila 18,2 měsíce a doba trvání činila 3,3 měsíce. Pacient s imunitně podmíněnou nefritidou (stupně 4) vyžadoval systémové kortikosteroidy a nefritida vedla k trvalému vysazení toripalimabu. Nefritida u tohoto pacienta odezněla.

Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Imunitně podmíněná cystitida se vyskytla u 0,5 % (2/403) pacientů léčených toripalimabem ve studiích JUPITER-02 a JUPITER-06, což zahrnovalo 1 případ (0,2 %) nežádoucích účinků stupně 3 a 1 případ (0,2 %) nežádoucích účinků stupně 1. Medián doby do nástupu imunitně podmíněné cystitidy činil 5,0 měsíců (rozmezí 3,4 až 6,6 měsíce). U jednoho pacienta s cystitidou stupně 3, u kterého byla rovněž trvale vysazena léčba toripalimabem, byla nutná léčba kortikosteroidy. U druhého pacienta léčba nebyla přerušena. Imunitně podmíněná cystitida odezněla u jediného pacienta s cystitidou stupně 3, který podstoupil léčbu kortikosteroidy.

Reakce související s infuzí

Ze 403 pacientů, kterým byl podáván toripalimab v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu ve studiích JUPITER-02 nebo JUPITER-06, se reakce související s infuzí vyskytly u 11 pacientů (2,7 %), což zahrnovalo nežádoucí účinky stupně 4 (0,2 %), stupně 3 (0,2 %) a stupně 2 (0,5 %).

Celkově se reakce související s infuzí vyskytly u 28 (1,8 %) z 1 514 pacientů léčených toripalimabem, což zahrnovalo reakce stupně 4 (0,07 %) a stupně 3 (0,13 %). U 3 (0,2 %) pacientů vedly reakce související s infuzí k trvalému vysazení toripalimabu. Mezi nejčastější příznaky reakce související s infuzí patří horečka, zimnice, vyrážka, pruritus, nevolnost a hypotenze.

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje i v tomto případě možnost imunogenity. U pacientů léčených toripalimabem byly zjištěny protilátky proti toripalimabu vzniklé při léčbě u 8,7 % (128/1479) hodnotitelných pacientů. Nebyl prokázán žádný klinicky významný účinek vzniku protilátek proti toripalimabu na jeho farmakokinetiku. Medián doby do vzniku protilátek proti léku činil ve všech studiích 46 dnů (rozmezí 14 až 506 dnů). K tomu, aby bylo možné adekvátně posoudit vliv protilátek proti léku na jeho účinnost, není dostatečný počet pacientů.

Starší osoby

Z 403 pacientů v klinických studiích léčených toripalimabem v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny bylo 73,2 % (295/403) pacientů mladších 65 let a 26,8 % (108/403) pacientů starších 65 let.

Mezi pacienty léčenými toripalimabem staršími 65 let a mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné zásadní rozdíly v bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, ATC kód: L01FF13

Mechanismus účinku

Toripalimab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG4, která se váže na receptor PD-1 a blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2, čímž uvolňuje inhibici imunitní odpovědi zprostředkovanou po dráze PD-1, včetně protinádorové imunitní odpovědi. Vazba ligandů PD-1, PD-L1 a PD-L2, na receptor PD-1 nacházející se na T-buňkách inhibuje proliferaci T-buněk, produkci cytokinů a cytotoxickou aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom nosohltanu

Účinnost toripalimabu v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem byla hodnocena v randomizované multicentrické dvojité zaslepené placebem kontrolované studii JUPITER-02 u 289 pacientů

s metastazujícím nebo recidivujícím lokálně pokročilým karcinomem nosohltanu (NPC), u nichž nebyla možná kurativní léčba a jejichž recidivující nebo metastazující onemocnění nebylo dříve léčeno systémovou chemoterapií. U pacientů s recidivujícím NPC po léčbě s kurativním záměrem byl požadován interval alespoň 6 měsíců mezi poslední dávkou radioterapie nebo chemoterapie a recidivou. Pacienti s autoimunitním onemocněním jiným, než je stabilní hypotyreóza nebo diabetes I. typu, a pacienti, kteří vyžadovali systémovou imunosupresi, nebyli pro studii způsobilí.

Randomizace byla stratifikována podle stavu výkonnosti dle ECOG (0 versus 1) a stadia onemocnění (recidiva versus metastázy) při vstupu do studie. Pacienti byli randomizováni (v poměru 1:1) k jednomu z následujících způsobů léčby:

- toripalimab 240 mg intravenózně 1. den v kombinaci s cisplatinou 80 mg/m² 1. den a gemcitabinem 1 000 mg/m² 1. a 8. den, a to každé 3 týdny po dobu až 6 cyklů, po nichž následoval toripalimab 240 mg jednou za 3 týdny, nebo
- placebo intravenózně 1. den v kombinaci s cisplatinou 80 mg/m² 1. den a gemcitabinem 1 000 mg/m² 1. a 8. den, a to každé 3 týdny po dobu až 6 cyklů, po nichž následovalo placebo jednou za 3 týdny.

Podávání toripalimabu nebo placeba pokračovalo do progresse onemocnění podle kritérií hodnocení odpovědi na léčbu u solidních nádorů (RECIST) v1.1 (s výjimkou uvedenou níže), nepříjemné toxicity nebo maximálně po dobu 2 let. Podávání toripalimabu bylo povoleno i při radiografické progresi, pokud z něj měl podle hodnocení zkoušejícího pacient prospěch. Hodnocení nádoru se provádělo po dobu prvních 12 měsíců každých 6 týdnů a poté každých 9 týdnů. Hlavním parametrem hodnocení účinnosti bylo přežití bez progresse (PFS) dle hodnocení zaslepené nezávislé hodnotící komise (Blinded Independent Review Committee, BIRC) podle kritérií RECIST v1.1.

Charakteristiky hodnocené populace byly následující: medián věku 48 let (rozmezí 19 až 72 let), 4,8 % pacientů starších 65 let, 83 % mužů, 100 % Asiatů a stav výkonnosti dle ECOG 0 (57 %) nebo 1 (43 %). Přibližně 86 % hodnocené populace mělo při randomizaci metastazující onemocnění, přičemž histologické podtypy NPC zahrnovaly 98 % nekeratinizujících, 1 % keratinizujících spinocelulárních karcinomů a 1 % neklasifikovaných NPC/ostatních. Většina (63 %) pacientů mělo titry viru Epstein-Barrové (EBV) ≥ 2000 U/ml v séru.

Studie prokázala statisticky významná zlepšení PFS a OS hodnoceného dle BIRC u pacientů randomizovaných k léčbě toripalimabem v kombinaci s cisplatinou/gemcitabinem ve srovnání s cisplatinou a gemcitabinem s placebem.

Výsledky hodnocení účinnosti jsou shrnuty v tabulce 3 a na obrázku 1 a obrázku 2 níže.

Tabulka 3: Výsledky hodnocení účinnosti ve studii JUPITER-02

Cílové parametry ¹	Toripalimab + cisplatina/ gemcitabin N=146	Placebo + cisplatina/ gemcitabin N=143
Přežití bez progresse (PFS) dle hodnocení BIRC		
Počet událostí PFS (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
Medián PFS, měsíce (95% CI)	21,4 (11,7; NE)	8,2 (7,0; 9,8)
Poměr rizika (95% CI) ²	0,52 (0,37; 0,73)	
Jmenovitá hodnota p ³	< 0,0001	
Celkové přežití (OS)		
Počet úmrtí (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Medián OS, v měsících (95% CI)	NE (38,7; NE)	33,7 (27,0; 44,2)
Poměr rizika (95% CI) ²	0,63 (0,45; 0,89)	
hodnota p ³	0,0083	

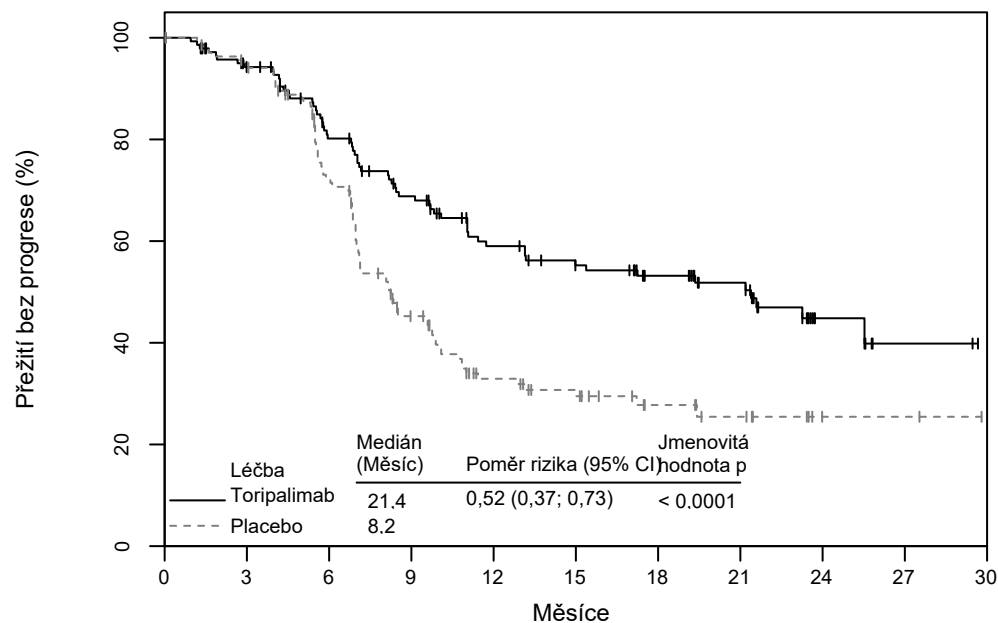
¹ Konečná analýza PFS vycházela z údajů s datem uzávěrky sběru 8. června 2021 a konečná analýza OS vycházelo z údajů s datem uzávěrky sběru 18. listopadu 2022.

² Poměr rizika a jeho interval spolehlivosti byly vypočteny pomocí stratifikovaného Coxova regresního modelu proporcionálních rizik.

³ Oboustranná hodnota p vychází ze stratifikovaného log-rank testu.

BIRC = zaslepená nezávislá hodnotící komise; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout

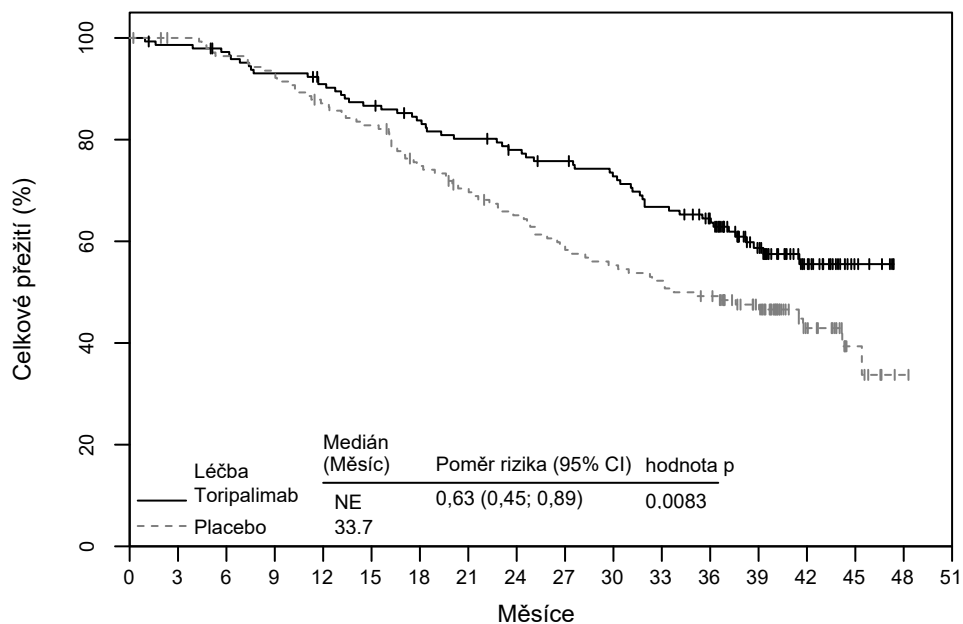
Obrázek 1: Kaplanovy-Meierovy křivky PFS dle BIRC ve studii JUPITER-02



Počet rizikových pacientů											
Toripalimab:	146	125	101	83	64	56	46	35	9	2	0
Placebo:	143	126	91	51	31	24	14	10	2	2	0

datum uzávěrky sběru údajů: 8. června 2021

Obrázek 2: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití ve studii JUPITER-02



Počet rizikových pacientů																	
Toripalimab:	146	143	139	133	128	122	116	111	106	102	97	89	79	51	25	6	0
Placebo:	143	140	135	130	121	115	102	94	86	78	73	69	64	49	21	7	1

datum uzávěrky sběru údajů: 18. listopadu 2022

V průzkumných analýzách podskupin zaměřených na PFS a OS se velikost léčebných účinků jevila podobná napříč podskupinami pacientů na základě exprese PD-L1 nebo titrů EBV.

Starší populace

Pouze malá část pacientů (4,8 %; 14/289) byla starší ≥ 65 let. Na to, aby bylo možné vyvozovat závěry o této populaci, je množství údajů příliš omezené.

Spinocelulární karcinom jícnu

Účinnost toripalimabu v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou byla hodnocena v randomizované multicentrické jednoregionální dvojité zaslepené placebem kontrolované studii JUPITER-06 u 514 pacientů s metastazujícím nebo recidivujícím lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem jícnu (OSCC), jejichž recidivující nebo metastazující onemocnění nebylo dříve léčeno systémovou chemoterapií. U pacientů s recidivujícím OSCC po léčbě s kurativním záměrem byl požadován interval alespoň 6 měsíců mezi poslední dávkou adjuvantní, neoadjuvantní chemoterapie, radioterapie nebo chemoradioterapie a recidivou, nebo alespoň 12 měsíců od poslední dávky adjuvantní chemoterapie/chemoradioterapie paklitaxelem a cisplatinou. Pacienti s autoimunitním onemocněním jiným, než je stabilní hypotyreóza nebo diabetes I. typu, a pacienti, kteří vyžadovali systémovou imunosupresi, nebyli pro studii způsobilí.

Randomizace byla stratifikována podle stavu výkonnosti dle ECOG (0 versus 1) a předchozí radioterapie (ano versus ne). Pacienti byli randomizováni (v poměru 1:1) k jednomu z následujících způsobů léčby:

- toripalimab 240 mg intravenózně v kombinaci s paklitaxelem 175 mg/m² intravenózně a cisplatinou 75 mg/m² intravenózně 1. den, a to každé 3 týdny po dobu až 4 až 6 cyklů, po nichž následoval toripalimab 240 mg jednou za 3 týdny, nebo
- placebo intravenózně v kombinaci s paklitaxelem 175 mg/m² intravenózně a cisplatinou 75 mg/m² intravenózně 1. den, a to každé 3 týdny po dobu až 4 až 6 cyklů, po nichž následovalo placebo jednou za 3 týdny.

Léčba toripalimabem nebo placebem pokračovala do progresu onemocnění podle kritérií RECIST v1.1, nepřijatelné toxicity (s výjimkou uvedenou níže) nebo maximálně po dobu 2 let. Hodnocení nádoru se provádělo po dobu prvních 12 měsíců každých 6 týdnů a poté každých 9 týdnů. Dalšími primárními parametry bylo přežití bez progresu (PFS) dle hodnocení zaslepené nezávislé hodnotící komise (BIRC) podle kritérií RECIST v1.1 a OS.

Charakteristiky hodnocené populace byly následující: medián věku 63 let (rozmezí 20 až 75 let), 38 % pacientů starších 65 let, 85 % mužů, 100 % Asiatů a stav výkonnosti dle ECOG 0 (26 %) nebo 1 (74 %). Sedmdesát devět procent pacientů mělo při vstupu do studie metastatické onemocnění.

Výsledky konečné analýzy PFS dle hodnocení BIRC ukázaly statisticky významné zlepšení PFS. Při konečné analýze OS (uzávěrka sběru údajů 23. února 2023) studie prokázala konzistentní zlepšení OS (poměr rizika 0,72; 95% CI 0,58–0,88).

Výsledky hodnocení účinnosti OS a PFS dle hodnocení BIRC jsou shrnuty v tabulce 4 a na obrázku 3 a obrázku 4 níže.

Tabulka 4: Výsledky hodnocení účinnosti ve studii JUPITER-06

	Toripalimab + paklitaxel/cisplatina N = 257	Placebo + paklitaxel/cisplatina N = 257
Celkové přežití (OS)¹		
Počet událostí OS (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
Medián OS, měsíce (95% CI)	17,7 (14,6; 20,8)	12,9 (11,6; 14,1)
Poměr rizika (95% CI) ²	0,72 (0,58; 0,88)	
hodnota p ³	0,0016	
Přežití bez progresu (PFS)⁴ dle hodnocení BIRC¹		
Počet událostí PFS (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
Medián PFS, měsíce (95% CI)	5,7 (5,6; 7,0)	5,5 (5,2; 5,6)
Poměr rizika ² (95% CI)	0,58 (0,46; 0,74)	
hodnota p ³	< 0,0001	

¹Datum uzávěrky sběru údajů pro konečnou analýzu OS bylo 23. února 2023.

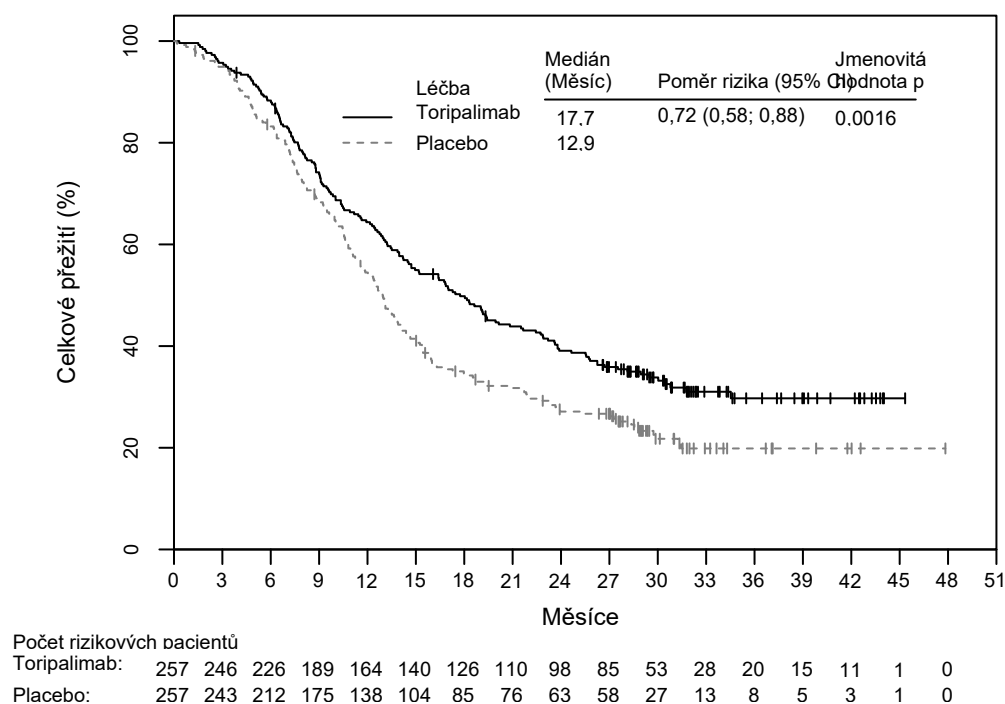
²Poměr rizika a jeho interval spolehlivosti byly vypočteny pomocí stratifikovaného Coxova regresního modelu proporcionálních rizik.

³Oboustranná hodnota p vychází ze stratifikovaného log-rank testu.

⁴Datum uzávěrky sběru údajů pro konečnou analýzu PFS bylo 22. března 2021.

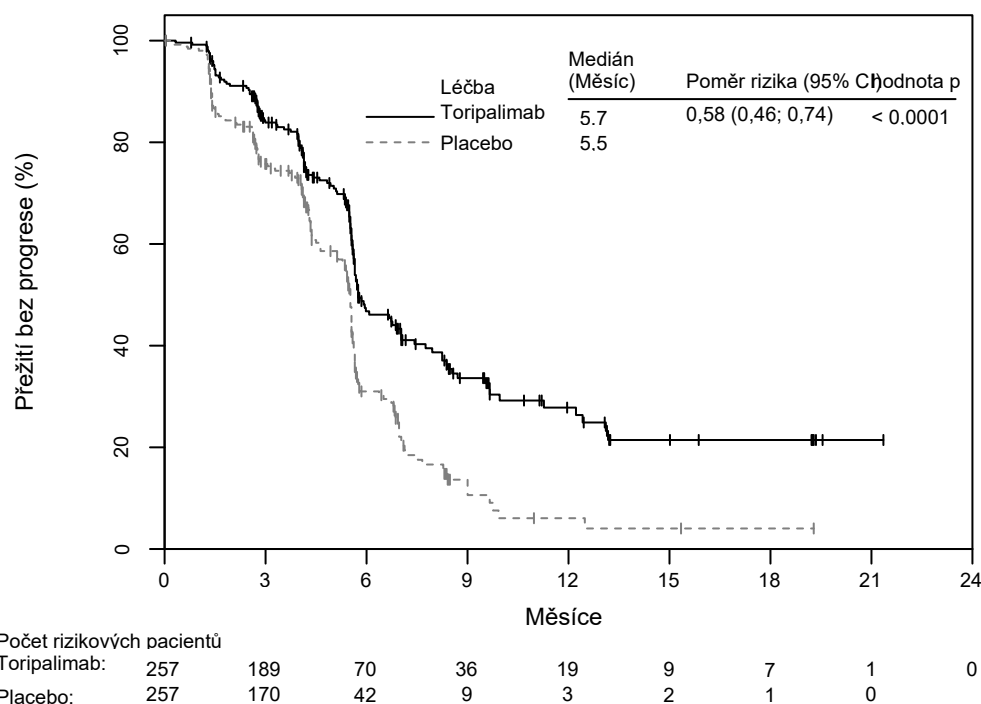
BIRC = zaslepená nezávislá hodnotící komise; CI = interval spolehlivosti

Obrázek 3: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití ve studii JUPITER-06



datum uzávěrky sběru údajů: 23. února 2023

Obrázek 4: Kaplanovy-Meierovy křivky PFS dle BIRC ve studii JUPITER-06



datum uzávěrky sběru údajů: 22. března 2021

Účinnost a stav PD-L1

V průzkumných analýzách podskupin zaměřených na PFS a OS se míra léčebných účinků jevila podobná napříč podskupinami pacientů na základě exprese PD-L1.

Starší populace

195 pacientů (38 %) bylo starších 65 let. Mezi pacienty léčenými toripalimabem v kombinaci s paklitaxelem/cisplatinou staršími 65 let a mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné zásadní rozdíly v účinnosti.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem LOQTORZI u všech podskupin pediatrické populace při léčbě všech onemocnění v kategorii maligních novotvarů (s výjimkou CNS, krvevorných a lymfatických tkání a melanomu) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika toripalimabu byla charakterizována na základě populačních FK analýz, které zahrnovaly údaje 574 pacientů z 5 klinických studií s různými solidními nádory léčených fixní dávkou (80 až 480 mg Q2W nebo Q3W) nebo dávkou podle hmotnosti (rozmezí: 1 až 10 mg/kg Q2W), včetně 92 pacientů s NPC a 236 pacientů s OSCC léčených toripalimabem v dávce 240 mg podávané každé 3 týdny ve studii JUPITER-02, resp. JUPITER-06.

Pokud není uvedeno jinak, jsou farmakokinetické parametry toripalimabu prezentovány jako geometrický průměr (variační koeficient [CV] %).

Absorpce

Toripalimab se podává intravenózní cestou, proto je zcela biologicky dostupný.

Distribuce

Toripalimab se primárně distribuuje v plazmě, přičemž geometrický průměr distribučního objemu v ustáleném stavu činí přibližně 3,8 l (CV=27,4 %).

Biotransformace

Speciální studie metabolismu nebyly provedeny. Předpokládá se, že toripalimab se jako monoklonální protilátka metabolizuje na malé peptidy, aminokyseliny a malé sacharidy, a to katabolickými drahami nebo receptory zprostředkovanou endocytózou. Degradční produkty jsou vyloučeny renální exkrecí nebo se vrací do zásoby živin bez biologických účinků.

Eliminace

Farmakokinetika toripalimabu je charakterizována dvoukompartmentovým modelem s časově proměnnou clearancí (CL). Průměrná CL činila po první dávce 12,01 ml/h (CV=27 %) a v ustáleném stavu 8,49 ml/h (CV=24,4 %). Geometrická střední hodnota (CV %) terminálního poločasu je 14 dní (32,5 %) v ustáleném stavu při podávání toripalimabu v dávce 240 mg Q3W.

Linearita/nelinearita

Expozice toripalimabu vyjádřená maximálními koncentracemi (C_{max}) se v rozmezí dávek 80 až 480 mg Q2W zvyšovala úměrně dávce. Geometrický průměr minimálních koncentrací (C_{min}) v ustáleném stavu byl v populačním FK modelu u pacientů léčených dávkou 240 mg každé 3 týdny odhadnut na 26,3 µg/ml. Průměrná akumulace C_{min} v ustáleném stavu je 2,7násobná ve srovnání s C_{min} po první dávce.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

Vztahy mezi expozicí toripalimabu a odpovědí z hlediska účinnosti jsou v rozsahu expozic dosažených u karcinomu nosohltanu ve studiích JUPITER-02 a u OSCC ve studii JUPITER-06 v podstatě ploché. Vztahy mezi expozicí toripalimabu a odpovědí z hlediska bezpečnosti byly v celém rozsahu dosažených expozic negativní (inverzní); jedná se však pravděpodobně o artefakt odrážející akumulaci toripalimabu.

Předpokládaného plného obsazení receptoru PD-1 v imunitních buňkách bylo dosaženo při expozicích nižších, než jsou průměrné minimální koncentrace po první dávce a v ustáleném stavu při dávce 240 mg Q3W.

Zvláštní populace pacientů

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice toripalimabu v závislosti na věku (rozmezí: 19 až 85 let), tělesné hmotnosti (rozmezí: 39 až 164 kg), pohlaví, souběžně podávané chemoterapii, lehké nebo středně těžké poruše funkce ledvin, lehké poruše funkce jater, nádorové zátěži a primárním nádoru.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na základě odhadované clearance kreatininu na clearance a distribuční objem toripalimabu byl hodnocen pomocí populačních farmakokinetických analýz. Mezi pacienty s lehkou (CL_{Cr} 60 až 89 ml/min; n=483) nebo středně těžkou (CL_{Cr} 30 až 59 ml/min; n=114) poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin nebyly zjištěny žádné rozdíly v clearance nebo distribučním objemu. Vliv těžké (CL_{Cr} 15 až 29 ml/min) poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku toripalimabu nebyl hodnocen.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater podle systému klasifikace pro poruchy funkce jater obecných terminologických kritérií Národního ústavu pro rakovinu (NCI CTCAE) na clearance a distribuční objem toripalimabu byl hodnocen pomocí populačních farmakokinetických analýz. Mezi pacienty s lehkou (stupeň 1, n=166) poruchou funkce jater (celkový bilirubin do 1,5násobku horní hranice normálního rozmezí (ULN) nebo celkový bilirubin v normě a aspartáttransamináza (AST) nebo alanintransamináza (ALT) > 1 a ≤ 3 ULN) a pacienty s normální funkcí jater nebyly zjištěny žádné rozdíly v clearance nebo distribučním objemu. Do klinických studií s toripalimabem byl zařazen jen omezený počet pacientů se středně těžkou (stupeň 2, n=1; celkový bilirubin > 1,5 až 3násobek ULN a jakákoli hodnota AST) poruchou funkce jater, a nebyl zařazen žádný pacient s těžkou (stupeň 3; celkový bilirubin > 3násobek ULN a jakákoli hodnota AST) poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily potenciál toripalimabu z hlediska karcinogenity nebo genotoxicity.

S toripalimabem nebyly provedeny reprodukční studie na zvířatech, které by hodnotily jeho vliv na reprodukci a vývoj plodu. Jednou z centrálních funkcí dráhy PD-1/PD-L1 je zachovat těhotenství udržováním imunitní tolerance matky vůči plodu. U myších modelů těhotenství bylo prokázáno, že blokáda signalizace PD-L1 narušuje toleranci k plodu a vede ke zvýšení ztráty plodu.

S toripalimabem nebyly provedeny žádné studie fertility. Ve 4týdenní toxikologické studii a v 26týdenní toxikologické studii opakovaného podávání u opic rodu *Cynomolgus* nebyly zjištěny žádné nežádoucí nebo významné účinky na samčí ani samičí reprodukční orgány. Tato zvířata však pravděpodobně nebyla pohlavně dospělá.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové
Mannitol
Polysorbát 80
Chlorid sodný
Dihydrát citronanu sodného
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita při použití po naředění byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 20 °C až 25 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li přípravek použit okamžitě, nese odpovědnost za dobu a podmínky uchovávání přípravku před použitím uživatel.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z neutrálního borosilikátového skla typu 1 uzavřená chlorobutylovou pryžovou zátkou a utěsněná 20mm odtrhovacím (flip-off) uzávěrem (hliník) obsahující 6 ml koncentráту pro infuzní roztok.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava

- Vizuálně zkontrolujte, zda roztok neobsahuje pevné částice a nezměnil barvu. Roztok je čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý. Pokud pozorujete viditelné částice, injekční lahvičku zlikvidujte.
- Před intravenózním podáním přípravku LOQTORZI nařed'te.
- Odeberte požadovaný objem přípravku LOQTORZI a pomalu jej vstříkněte do 100ml nebo 250ml infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Zředěný roztok promíchejte opatrným převrácením. Neprotřepávejte ho. Konečná koncentrace naředěného roztoku má být v rozmezí 1 mg/ml až 3 mg/ml.

Podávání

- Naředěný roztok podávejte intravenózně infuzní pumpou s použitím sterilního in-line filtru (velikost pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu).
- První infuze: infuzi podávejte po dobu nejméně 60 minut.
- Následující infuze: pokud se během první infuze nevyskytly žádné reakce související s infuzí, lze následující infuze podávat po dobu 30 minut.
- Stejnou intravenózní linkou nepodávejte jiné léčivé přípravky.
- Je-li přípravek LOQTORZI podáván ve stejný den jako chemoterapie, má být podán před podáním chemoterapie.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1853/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19-09-2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02 EK84
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek LOQTORZI uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci, u nichž se očekává, že budou přípravek LOQTORZI předepisovat a používat, přístup k výstražné kartě pacienta nebo aby jim tato karta byla poskytnuta.

Výstražná karta pacienta musí obsahovat následující důležitá sdělení:

- že léčba přípravkem LOQTORZI může zvyšovat riziko
 - imunitně podmíněné pneumonitidy,
 - imunitně podmíněné kolitidy,
 - imunitně podmíněné hepatitidy,
 - imunitně podmíněné nefritidy,
 - imunitně podmíněných endokrinopatií,
 - imunitně podmíněných nežádoucích kožních reakcí,
 - dalších imunitně podmíněných nežádoucích účinků,
- známky nebo příznaky bezpečnostních problémů a kdy vyhledat pomoc zdravotnického pracovníka,
- kontaktní údaje lékaře předepisujícího přípravek LOQTORZI,
- důležitost neustálého nošení výstražné karty pacienta u sebe a jejího předložení při každé návštěvě zdravotnických pracovníků jiných, než je předepisující lékař (např. pracovníků pohotovosti).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LOQTORZI 240 mg koncentrát pro infuzní roztok
toripalimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 40 mg toripalimabu.
Jedna 6ml injekční lahvička obsahuje 240 mg toripalimabu.

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, mannitol, polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrát citronanu sodného, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok.

240 mg/6 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Dobu použitelnosti naředěného přípravku naleznete v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1853/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

LOQTORZI 240 mg koncentrát pro infuzní roztok
toripalimab
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP Datum použitelnosti naleznete na označení na obalu. Zaznamenejte si datum a čas otevření injekční lahvičky pro naředění.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

240 mg/6 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

LOQTORZI 240 mg koncentrát pro infuzní roztok toripalimab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude podán tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Je důležité, abyste během léčby měl(a) u sebe výstražnou kartu pacienta.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek LOQTORZI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek LOQTORZI podán
3. Jak Vám bude přípravek LOQTORZI podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek LOQTORZI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek LOQTORZI a k čemu se používá

Přípravek LOQTORZI obsahuje léčivou látku toripalimab, což je monoklonální protilátka, typ bílkoviny určené k rozpoznání určité cílové látky v těle a navázání se na ni.

Přípravek LOQTORZI se používá u dospělých pacientů k léčbě:

- typu nádorového onemocnění hlavy a krku zvaného karcinom nosohltanu, které začíná v horní části hrdla za nosem a v blízkosti spodiny lebeční. Používá se v případě, že se karcinom rozšířil do jiných částí těla nebo se vrátil po předchozí léčbě a nelze ho odstranit chirurgicky.
- typu nádorového onemocnění jícnu zvaného dlaždícobuněčný karcinom jícnu. Používá se v případě, že karcinom nelze odstranit chirurgicky, karcinom se vrátil po předchozí léčbě nebo se rozšířil do jiných částí těla.

Přípravek LOQTORZI se podává v kombinaci s jinými protinádorovými léky. Je důležité, abyste si přečetl(a) také příbalové informace k těmto lékům. Máte-li jakékoli dotazy týkající se přípravku LOQTORZI nebo těchto dalších léků, zeptejte se svého lékaře.

Účinná látka v přípravku LOQTORZI, toripalimab, působí tak, že se váže na cílový protein zvaný receptor programované buněčné smrti 1 (PD-1). Receptor PD-1 může vypnout aktivitu T-buněk (typ bílých krvinek, které tvoří součást imunitního systému, přirozené obrany těla), čímž brání imunitnímu systému v boji proti rakovině. Tím, že se toripalimab naváže na receptor PD-1, blokuje jeho působení a brání mu ve vypnutí aktivity Vašich T-buněk. Tím pomáhá zvýšit jejich aktivitu proti rakovině.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek LOQTORZI podán

Přípravek LOQTORZI Vám nesmí být podán,

- jestliže jste alergický(á) na toripalimab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku LOQTORZI se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže

- máte autoimunitní onemocnění (nemoc, při níž tělo napadá vlastní buňky),
- máte potíže s plicemi nebo dýchací potíže (zvané pneumonitida),
- Vám bylo sděleno, že se Vám nádorové onemocnění rozšířilo do mozku,
- máte aktivní virovou infekci jater, včetně hepatitidy B (HBV) nebo hepatitidy C (HCV),
- máte aktivní tuberkulózu (TBC),
- máte infekci virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) nebo syndrom získané imunitní nedostatečnosti (AIDS),
- máte poškození jater,
- máte poškození ledvin,
- jste podstoupil(a) transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně (kmenových buněk), při které byly použity kmenové buňky dárce (alogenní),
- v současné době užíváte léky na potlačení imunitního systému. Příkladem mohou být kortikosteroidy, jako je prednison.

Pokud se Vás některá z výše uvedených možností týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem dříve, než vám bude přípravek LOQTORZI podán.

Po podání přípravku LOQTORZI se u Vás mohou vyskytnout některé závažné nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky mohou být život ohrožující a mohou se vyskytnout kdykoli během léčby nebo dokonce po jejím ukončení. Může se u Vás vyskytnout i více nežádoucích účinků současně.

Pokud se u Vás vyskytne některý z následujících stavů, okamžitě zavolejte svému lékaři nebo ho navštivte:

- zánět plic (pneumonitida), který může zahrnovat příznaky dušnosti, bolesti na hrudi nebo kašle,
- zánět tlustého střeva (kolitida), který může zahrnovat příznaky průjmu nebo častějšího vyprazdňování než obvykle, černou, dehtovitou, lepkavou stolicí nebo stolicí s krví nebo hlenem, silnou bolest nebo citlivost žaludku,
- zánět jater (hepatitida), který může zahrnovat příznaky jako nevolnost nebo zvracení, pocit menšího hladu, bolest na pravé straně žaludku, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, tmavě zbarvenou moč nebo krvácení či tvorbu modřin snadněji než obvykle,
- zánět hormonálních žláz (zejména štítné žlázy, podvěsku mozkového a nadledvin), který může zahrnovat příznaky jako rychlý srdeční tep, úbytek hmotnosti, zvýšené pocení, přírůstek hmotnosti, ztráta vlasů, pocit chladu, zácpa, hlubší hlas, bolesti svalů, závratě nebo mdloby, bolesti hlavy, které nemizí, nebo neobvyklé bolesti hlavy,
- cukrovka 1. typu, včetně diabetické ketoacidózy (kyselina v krvi vznikající při cukrovce), která může zahrnovat příznaky jako pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, potřeba častějšího močení nebo úbytek hmotnosti, pocit únavy nebo nevolnosti, bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, zmatenost, neobvyklá ospalost, nasládlý zápach dechu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo jiný zápach moči nebo potu,
- zánět ledvin (nefritida), který může zahrnovat příznaky změn množství nebo barvy Vaší moči,
- zánět kůže, který může zahrnovat příznaky jako vyrážka, svědění, puchýře na kůži, olupování nebo vředy a/nebo vřidky v ústech nebo na sliznici nosu, krku nebo v oblasti genitálií,
- zánět srdečního svalu (myokarditida), který může zahrnovat příznaky dušnosti, nepravidelného srdečního tepu, pocitu únavy nebo bolesti na hrudi,
- zánět svalů (myozitida), který může zahrnovat příznaky svalové bolesti nebo slabosti,
- zánět uvey, což je vrstva pod bělmem oční bulvy (uveitida), který může zahrnovat změnu zraku,

- zánět slinivky břišní (pankreatitida), který může zahrnovat příznaky bolesti břicha, nevolnosti a zvracení,
- zánět močového měchýře (cystitida), který může zahrnovat příznaky bolestivého močení a krev v moči,
- zánět kloubů (artritida/artralgie), který může zahrnovat příznaky jako bolestivé, zarudlé nebo oteklé klouby nebo trvalé poškození kloubů,
- reakce na infuzi, které mohou zahrnovat příznaky jako horečka, zimnice, svědění nebo vyrážka, nevolnost a nízký krevní tlak,
- potíže v jiných částech těla (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Váš lékař Vám může podat další léky, aby zabránil závažnějším komplikacím a zmínil Vaše příznaky, odložit další dávku přípravku LOQTORZI, nebo Vaši léčbu přípravkem LOQTORZI ukončit.

Vezměte prosím na vědomí, že tyto příznaky jsou někdy zpožděné a mohou se objevit i týdny nebo měsíce po poslední dávce. Před zahájením léčby lékař zkontroluje Váš celkový zdravotní stav. Během léčby Vám budou také prováděny krevní testy.

Při podávání přípravku LOQTORZI může dojít k odmítnutí transplantovaných solidních orgánů (např. ledvin, plic, srdce nebo jater) u pacientů, kteří takovou transplantaci podstoupili, nebo ke komplikacím, včetně reakce štěpu proti hostiteli (GVHD), u osob po transplantaci kostní dřeně (kmenových buněk), při které byly použity kmenové buňky dárce (alogenní). Tyto komplikace mohou být závažné a mohou vést až k úmrtí. Mohou se vyskytnout, pokud jste tento druh transplantace podstoupil(a) v minulosti nebo pokud ji podstoupíte v budoucnosti. Váš lékař Vás bude sledovat, zda se u Vás neobjeví známky a příznaky těchto komplikací, které mohou zahrnovat kožní vyrážku, zánět jater, bolest břicha nebo průjem.

Děti a dospívající

Přípravek LOQTORZI se nemá používat u dětí a dospívajících mladších 18 let, protože nebyl u pacientů mladších 18 let hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek LOQTORZI

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru,

- jestliže užíváte léky, které potlačují imunitní systém, jako jsou kortikosteroidy (např. prednison). Tyto léky mohou ovlivňovat účinek přípravku LOQTORZI. Po zahájení léčby přípravkem LOQTORZI Vám však lékař může předepsat kortikosteroidy ke zmírnění nežádoucích účinků, které u Vás přípravek LOQTORZI může vyvolat. Před podáním přípravku LOQTORZI v kombinaci s chemoterapií Vám mohou být také podány kortikosteroidy k prevenci a/nebo léčbě nevolnosti, zvracení a dalších nežádoucích účinků způsobených chemoterapií,
- jestliže užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo možná budete užívat jakékoli jiné léky. Během léčby neužívejte žádné další léčivé přípravky, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem.

Těhotenství

- Jestliže jste těhotná, přípravek LOQTORZI Vám nesmí být podáván, pokud Vám to výslovně nedoporučí lékař.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.
- Přípravek LOQTORZI může mít škodlivé účinky na nenarozené dítě nebo může způsobit jeho smrt.
- Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte během léčby přípravkem LOQTORZI a ještě nejméně 4 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Kojení

- Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.
- Během léčby přípravkem LOQTORZI a ještě nejméně 4 měsíce po podání poslední dávky tohoto přípravku nesmíte kojit.
- Není známo, zda se přípravek LOQTORZI vylučuje do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek LOQTORZI může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože možnými nežádoucími účinky jsou závrať nebo únava. Neříd'te ani nepoužívejte stroje, pokud si nejste jistý(á), že se cítíte dobře.

Přípravek LOQTORZI obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Avšak před tím, než Vám bude přípravek LOQTORZI podán, je smíchán s roztokem, který může sodík obsahovat. Pokud máte dietu s nízkým obsahem soli, poraďte se se svým lékařem.

3. Jak se přípravek LOQTORZI podává

Přípravek LOQTORZI Vám bude podáván v nemocnici nebo na klinice pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou nádorových onemocnění.

Doporučená dávka je 240 mg každé 3 týdny. Lékař vám ji podá formou infuze (kapačky) do žíly. Poprvé bude infuze trvat asi 60 minut. U následujících dávek lze tuto dobu zkrátit přibližně na 30 minut.

Váš lékař rozhodne, kolik léčebných dávek budete potřebovat.

Přípravek LOQTORZI se podává v kombinaci s jinými protinádorovými léky. Nejprve Vám bude podán přípravek LOQTORZI a poté ostatní léky.

Jestliže zmeškáte návštěvu, na které Vám má být přípravek LOQTORZI podán

Ohledem na kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici a domluvte si nový termín návštěvy. Je velmi důležité, abyste žádnou dávku tohoto léku nevynechal(a).

Jestliže přestanete s léčbou přípravkem LOQTORZI

Ukončení léčby může zastavit účinek léku. Neukončujte léčbu přípravkem LOQTORZI, pokud jste se o tom neporadil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

Výstražná karta pacienta

Důležité informace z této příbalové informace naleznete na výstražné kartě pacienta, kterou Vám poskytl Váš lékař. Je důležité, abyste si tuto kartu pacienta uschoval(a) a ukázal(a) ji svému partnerovi nebo pečujícím osobám.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky, které mohou vést k hospitalizaci nebo úmrtí, jsou uvedeny níže podle frekvence.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zánět plic (pneumonitida),
- zánět kůže (imunitně podmíněné kožní reakce),
- zánět jater (hepatitida),

- zánět srdečního svalu (myokarditida),
- zánět svalů (myozitida),
- zánět tlustého střeva (kolitida),
- zánět nadledvin (nedostatečnost nadledvin),
- zánět ledvin (nefritida),
- snížený počet krevních destiček (imunitně zprostředkovaná trombocytopenie),
- zánět štítné žlázy (hypertyreóza/tyreoiditida),
- zánět štítné žlázy (hypertyreóza),
- zánět buněk produkujících inzulin (diabetes mellitus/hyperglykemie),
- zánět podvěsku mozkového (hypofyzitida),
- reakce na infuzi.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- zánět slinivky břišní (pankreatitida),
- zánět močového měchýře (cystitida),
- zánět kloubů (artritida/artralgie).

Potíže v jiných částech těla/jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky (jejich četnost nelze z dostupných údajů o toripalimabu odhadnout, ale byly hlášeny u této skupiny léčiv)

- zánět mozku (encefalitida), který může zahrnovat příznaky zmatenosti, horečky, problémů s pamětí nebo záchvaty,
- myastenický syndrom, stav, při kterém dochází k ochabnutí svalů a rychlé únavě svalů,
- zánět nervů, včetně syndromu Guillain Barré: příznaky mohou zahrnovat slabost svalů rukou a nohou nebo obličejových svalů, dvojité vidění a brnění rukou a nohou,
- rabdomyolýza, příznaky mohou zahrnovat ztuhlost svalů a kloubů, svalové křeče,
- odmítnutí transplantovaného orgánu,
- zánět žláz (uveitida).

Pokud zaznamenáte některý z těchto závažných nežádoucích účinků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc nebo kontaktujte svého poskytovatele zdravotní péče.

V klinických studiích s toripalimabem byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- snížená chuť k jídlu,
- úbytek hmotnosti,
- únava (pocit vyčerpání),
- pyrexie (horečka),
- kašel,
- bolest břicha (bolest v břiše),
- bolest,
- nevolnost (pocit na zvracení),
- zvracení,
- průjem/kolitida (zánět tlustého střeva),
- zácpa,
- neuropatie (poškození nervů),
- anémie (nízká hladina červených krvinek),
- trombocytopenie (nízká hladina krevních destiček – složek které napomáhají srážení krve),
- leukopenie (nízká hladina bílých krvinek),
- neutropenie (nízká hladina neutrofilů – jednoho z typů bílých krvinek),
- infekce horních cest dýchacích (infekce nosu a krku),
- hyponatremie (nízká hladina sodíku v krvi),
- hypoproteinemie (nízká hladina bílkovin v krvi),

- hypokalemie (nízká hladina draslíku v krvi, která může způsobit slabost, svalové křeče, mravenčení a poruchy srdečního rytmu),
- hyperglykemie (vysoká hladina glukózy v krvi),
- hyperurikemie (vysoká hladina kyseliny močové – vedlejšího produktu metabolismu – v krvi),
- hyperbilirubinemie (vysoká hladina bilirubinu – produktu rozkladu červených krvinek – v krvi, což může způsobit zežloutnutí kůže a očí),
- proteinurie (nadbytek bílkovin v moči),
- hematurie (krev v moči),
- vyrážka včetně zánětu kůže, svědění, kožních puchýřů, olupování nebo vředů, kožních potíží podobných akné,
- pruritis (svědění),
- bolest,
- muskuloskeletální bolest (bolest svalů a kostí),
- hypotyreóza (snížená funkce štítné žlázy s únavou, přírůstkem hmotnosti a změnami kůže a vlasů),
- arytmie (abnormální nebo nepravidelný srdeční tep),
- abnormální výsledky testů jaterních funkcí,
- abnormální výsledky testů funkce štítné žlázy,
- abnormální výsledky testů hladiny lipidů v krvi,
- abnormální výsledky testů analýzy moči.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvracení; nadýmání a nafouklé břicho; kyselý reflux; krev ve stolici,
- snížení průtoku střevního obsahu nebo ucpání střev,
- vředy nebo pocit pálení v ústech, na dásních, v krku nebo jícnu; sucho v ústech; bolest zubů,
- zvýšená funkce štítné žlázy,
- zimnice, onemocnění podobné chřipce,
- bolest (svalů, kostí, lymfatických uzlin, hrudníku),
- porucha očí (suché nebo svědící oko, šedý zákal),
- poškození ledvin,
- dušnost; zánět plic, tekutina v okolí plic; krvácení z nosu, vykašlávání krve, překrvení nebo podráždění horních cest dýchacích,
- snížení počtu krevních destiček (snadnější tvorba modřin nebo krvácení),
- potíže se spánkem; změna nálady,
- noční pocení, zvýšené pocení,
- zánět nervů způsobující necitlivost, slabost, brnění nebo pálivou bolest, bolest hlavy, závratě,
- infekce plic, infekce močových cest, infekce, ušní infekce, plísňová infekce úst, infekce virem herpes,
- změna zbarvení kůže ve formě skvrn (včetně ztráty pigmentace, vitiliga), ztráta vlasů, suchá kůže, změny barvy vlasů, zvýšená citlivost na sluneční světlo, olupování kůže nebo vředy na kůži,
- svalová slabost,
- zánět jater,
- vysoký nebo nízký krevní tlak, krevní sraženiny, nádorová bolest,
- porucha ucha, bolest ucha, zvonění; ztráta sluchu; rozmazané vidění,
- infekce plic, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zánět žaludku,
- zánět slinivky břišní,
- diabetes 1. typu včetně diabetické ketoacidózy,
- bolest svalů,
- nesnášenlivost teploty, žízeň,
- dýchací potíže, sípání, chrapot,

- překrvení vedlejších nosních dutin, abnormální zvuk při mluvení,
- reakce související s infuzí léku,
- změna vnímání chuti; ospalost; porucha řeči,
- zánět spojivek, zánět dásní, infekce kůže a podkožní tkáně,
- zánět kloubů; vyhrězlá ploténka; svalové křeče,
- bolest jater, zánět žlučníku,
- snížené vylučování hormonů produkovaných nadledvinami, zánět podvěšku
- mozkového ve spodní části mozku; zánět štítné žlázy,
- hromadění tekutiny v okolí srdce; zánět srdečního svalu; poškození srdečního svalu,
- krvácení z nádoru, prasknutí nádoru,
- otok genitálií, otok šourku,
- zánět oka (který způsobuje bolest a zarudnutí oka), potíže s koordinací pohybů oka; otok zrakového nervu,
- alergická reakce

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- plyn ve střevní stěně, ztráta citlivosti v ústech, oteklý nebo zabarvený jazyk,
- zánět vrstev tkání, které pokrývají plíce; zvýšené množství hlenu,
- ztlustění hlasivek,
- divertikulitida,
- zánět kůže (ztluštělá, někdy šupinatá kůže; chronické svědění nebo odlupování; bolest kůže),
- zánět svalů, který může zahrnovat bolest nebo slabost svalů (myozitida) a může být spojen s vyrážkou (dermatomyozitida),
- zánět podkožního tuku, kožní podlitiny,
- nadměrná aktivita příštítných tělísek; snížená aktivita hypofýzy,
- ochrnutí končetin, poruchy pozornosti,
- výduť v aortě,
- abnormální menstruace,
- vaginální výtok nebo svědění či bolest kůže v okolí vagíny,
- ztráta sluchu, pocit nevyrovnanosti,
- otok, svědění víčka; dalekozrakost,
- infekce.

Kontaktujte svého poskytovatele zdravotní péče, pokud zaznamenáte některý z těchto nežádoucích účinků uvedených bezprostředně výše.

Změny ve výsledcích testů

Přípravek LOQTORZI samotný nebo v kombinaci s jinými přípravky může způsobit změny ve výsledcích testů prováděných Vaším lékařem. Patří k nim:

- abnormální testy jaterních funkcí (včetně zvýšeného množství jaterních enzymů aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy, gama-glutamyltransferázy nebo alkalické fosfatázy ve Vaší krvi),
- abnormální testy funkce ledvin (zvýšené množství kreatininu nebo jiných odpadních produktů, kyseliny močové, močoviny v krvi; zvýšení počtu buněk nebo množství bílkovin v moči, abnormální množství odpadních produktů v moči),
- zvýšená hladina enzymu, který štěpí tuky, a enzymu, který štěpí škroby,
- snížené množství draslíku, vápníku, sodíku, hořčíku, chloridů, fosfátů a bílkovin v krvi,
- zvýšené množství vápníku, draslíku, hořčíku, sodíku nebo fosfátů v krvi,
- zvýšená hladina svalových enzymů v krvi,
- abnormální testy funkce štítné žlázy; pozitivní protilátky proti štítné žláze; zvýšení tělesné hmotnosti,
- abnormální hladiny lipidů a bílkovin v krvi,
- změny acidobazické rovnováhy v krvi,

- snížený počet více než jednoho typu krvinek (bílých krvinek, červených krvinek, krevních destiček),
- zvýšený počet bílých krvinek, neutrofilů; abnormální počet eozinofilů, zvýšený počet krevních destiček,
- zvýšené nebo snížené hladiny hormonů endokrinních žláz v krvi,
- abnormální srdeční testy.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek LOQTORZI uchovávat

Přípravek LOQTORZI Vám bude podáván v nemocnici nebo na klinice a za jeho uchovávání budou odpovídat příslušní zdravotničtí pracovníci.

Pokud dostanete krabičku přípravku LOQTORZI, je třeba ji uchovávat následujícím způsobem:

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční lahvičky. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Není-li naředěný roztok použit okamžitě, může se uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 8 hodin nebo při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 24 hodin od naředění do konce podávání.
- Pokud tento přípravek obsahuje viditelné částice, nepoužívejte ho.
- Neuchovávejte žádný nepoužitý léčivý přípravek k opětovnému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek LOQTORZI obsahuje

- Léčivou látkou je toripalimab.

Jedna injekční lahvička s 6 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 240 mg toripalimabu.

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 40 mg toripalimabu.

- Dalšími složkami jsou monohydrát kyseliny citronové, mannitol, polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrát citranu sodného (bod 2 přípravek „LOQTORZI obsahuje sodík“) a voda na injekci.

Jak přípravek LOQTORZI vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek LOQTORZI se dodává jako čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý roztok, bez přítomnosti viditelných částic.

Je k dispozici v krabičkách obsahujících jednu skleněnou injekční lahvičku obsahující 6 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Držitel rozhodnutí o registraci

Topalliance Biosciences Europe Limited

Ground Floor
Two Dockland Central
Guild Street
I.f.s.c.
Dublin 1
Co. Dublin
D01 K2C5
Irsko

Výrobce

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02 EK84
Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava

- Vizuálně zkontrolujte, zda roztok neobsahuje pevné částice a nezměnil barvu. Roztok je čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý. Pokud pozorujete viditelné částice, injekční lahvičku zlikvidujte.
- Před intravenózním podáním přípravku LOQTORZI nařeďte.
- Odeberte požadovaný objem přípravku LOQTORZI a pomalu jej vstříkněte do 100ml nebo 250ml infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Zředěný roztok promíchejte opatrným převrácením. Neprotřepávejte ho. Konečná koncentrace naředěného roztoku má být v rozmezí 1 mg/ml až 3 mg/ml.

Podávání

- Naředěný roztok podávejte intravenózně infuzní pumpou s použitím sterilního in-line filtru (velikost pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu).
- První infuze: infuzi podávejte po dobu nejméně 60 minut.
- Následující infuze: pokud se během první infuze nevyskytly žádné reakce související s infuzí, lze následující infuze podávat po dobu 30 minut.
- Stejnou intravenózní linkou nepodávejte jiné léčivé přípravky.
- Je-li přípravek LOQTORZI podáván ve stejný den jako chemoterapie, má být podán před podáním chemoterapie.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.