

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LOQTORZI koncentrat til infusionsvæske, opløsning 240 mg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 240 mg toripalimab.

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 40 mg toripalimab.

Toripalimab et humaniseret monoklonalt modificeret immunglobulin G4 (IgG4) antistof fremstillet ved brug af rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, hovedsageligt fri for synlige partikler. Koncentratet til infusionsvæske, opløsning har en pH-værdi på 5,5-6,5 og en osmolalitet på 260-340 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

LOQTORZI, i kombination med cisplatin og gemcitabin, er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med recidiverende eller metastatisk nasofaryngealt karcinom, som ikke kan behandles med kirurgi eller strålebehandling.

LOQTORZI, i kombination med cisplatin og paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabel, fremskreden, recidiverende eller metastatisk øsofagealt planocellulært karcinom.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes og overvåges af læger med erfaring i behandling af kræft.

Dosering

Det anbefalede doseringsregime for LOQTORZI er 240 mg hver 3. uge som en intravenøs infusion i løbet af 60 minutter for den første infusion. Hvis der ikke opstod væsentlige infusionsrelaterede reaktioner under den første infusion, kan de efterfølgende infusioner administreres i løbet af 30 minutter.

Behandlingen bør fortsætte indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller i op til en maksimal varighed på 24 måneder.

Dosisjusteringer

Anbefalede dosisjusteringer til håndtering af bivirkninger er angivet i tabel 1.

Se produktresuméet for andre produkter, der skal anvendes i kombination med LOQTORZI.

Tabel 1: Anbefalede behandlingsmodifikationer i forbindelse med LOQTORZI

Bivirkning	Alvorlighed ¹	Behandlingsmodifikation
Bivirkninger relateret til immunsystemet		
Pneumoni	Grad 2	Pausering ²
	Grad 3 eller 4	Afbryd permanent
Diarré/colitis	Grad 2 eller 3	Pausering ²
	Grad 4	Afbryd permanent
Hepatitis	Aspartataminotransferase (AST)/alaninaminotransferase (ALT) forøges mere end 3 gange og op til 5 gange i forhold til den øvre, normale grænse (ULN) eller Total bilirubin forøges mere end 1,5 gange og op til 3 gange ULN	Pausering ²
	AST eller ALT forøges mere end 5 gange ULN eller Total bilirubin forøges mere end 3 gange ULN	Afbryd permanent
Endokrinopater	Binyrebarkinsufficiens af grad 2-4 eller hypofysitis	Pausering indtil klinisk stabil på hormonsubstitutionsbehandling ²
	Hyperthyreose af grad 3 eller 4 eller thyroiditis	Pausering indtil klinisk stabil med passende medicinsk behandling
	Diabetes mellitus af grad 3-4	Pausering indtil klinisk stabil ved behandling med anti-hyperglykæmika (insulin)
	Hypothyreose af grad 1-4	Håndter med hormonsubstitutionsbehandling uden afbrydelse af toripalimab
Nefritis med nedsat nyrefunktion	Forhøjet blodkreatinin af grad 2-3	Pausering ²
	Forhøjet blodkreatinin af grad 4	Afbryd permanent
Eksfoliative dermatologiske tilstande	Mistanke om Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)	Pausering ²
	Bekræftet SJS, TEN eller DRESS	Afbryd permanent
Myokarditis	Grad 2, 3 eller 4	Afbryd permanent
Myositis	Grad 2-3	Pausering eller permanent seponering afhængigt af alvorlighed ²

Bivirkning	Alvorlighed ¹	Behandlingsmodifikation
Bivirkninger relateret til immunsystemet		
	Grad 4	Afbryd permanent
Andre bivirkninger (herunder, men ikke begrænset til, neurologiske toksiciteter, pankreatitis, iritis, uveitis, immunrelateret cystitis og immunrelateret inflammatorisk arthritis)	Grad 2-3	Pausering eller permanent seponering afhængigt af type og alvorlighed ²
	Grad 4	Afbryd permanent
Infusionsrelaterede reaktioner		
Infusionsrelaterede reaktioner	Grad 1 eller 2	Afbryd infusionen eller reducér infusionshastigheden
	Grad 3 eller 4	Stop infusionen. Afbryd permanent

¹ Baseret på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0

² Genoptag LOQTORZI hos patienter med bedring til grad 0-1 efter nedtrapning af kortikosteroider. Seponér permanent, hvis ikke mindre end grad 1 inden for 12 uger efter initiering af steroider eller ved manglende mulighed for at reducere prednison til 10 mg pr. dag eller derunder (eller tilsvarende) inden for 12 uger efter initiering af steroider, eller hvis endokrinopati ikke kan stabiliseres klinisk på hormonsubstitutionsbehandling.

Patientkort

Alle, der ordinerer LOQTORZI, skal informere patienterne om patientkortet, der forklarer, hvad de skal gøre, hvis de oplever symptomer på immunrelaterede bivirkninger. Lægen vil udlevere et patientkort til hver patient.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter i alderen 65 år eller ældre (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Dosisanbefaling til patienter med svært nedsat nyrefunktion kan ikke gives som følge af utilstrækkelige data (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let nedsat leverfunktion. Dosisanbefaling til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion kan ikke gives som følge af utilstrækkelige data (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af LOQTORZI hos børn og unge under 18 år er ikke blevet fastlagt. Der findes ingen tilgængelige data.

Administration

LOQTORZI er udelukkende til intravenøs brug og skal indgives ved infusion. Den første infusion skal indgives i løbet af 60 minutter ved hjælp af en infusionspumpe gennem et in-line-filter (med porestørrelsen 0,2 mikron eller 0,22 mikron). Hvis der ikke opstod infusionsrelaterede reaktioner under den første infusion, kan de efterfølgende infusioner indgives i løbet af 30 minutter.

Når LOQTORZI indgives samme dag som kemoterapi, skal det indgives før kemoterapien gennem en anden infusionsslange.

Se pkt. 6.6 for instruktioner om fortynding af lægemidlet før indgivelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et af de hjælpestoffer, der er anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal navnet og batchnummeret på det administrerede produkt registreres tydeligt.

Bivirkninger relateret til immunsystemet

Immunrelaterede bivirkninger, som kan være alvorlige eller dødelige, kan forekomme hos patienter, der behandles med antistoffer, der blokerer signalvejen for programmeret celledød protein-1/programmeret celledød-ligand-1 (PD-1/PD-L1), herunder toripalimab. Mens immunrelaterede bivirkninger normalt opstår under behandling med PD-1/PD-L1-blokerende antistoffer, kan symptomerne også vise sig efter ophør af behandlingen. Immunrelaterede bivirkninger kan forekomme i ethvert organ eller væv og kan påvirke mere end ét kropssystem samtidigt. De vigtige immunrelaterede bivirkninger, der er anført i dette afsnit, omfatter ikke alle potentielle alvorlige og dødelige immunrelaterede reaktioner.

Tidlig identifikation og håndtering af immunrelaterede bivirkninger er afgørende for at sikre sikker brug af PD-1/PD-L1-blokerende antistoffer. Patienterne skal monitoreres nøje for symptomer og tegn på immunrelaterede bivirkninger. Værdier for klinisk kemi, herunder leverenzymmer, kreatinin og skjoldbruskkirtelfunktion, skal evalueres ved baseline og med jævne mellemrum under behandlingen. I tilfælde af formodede immunrelaterede bivirkninger skal der iværksættes passende undersøgelser for at udelukke andre ætiologier, herunder infektion. Medicinsk behandling bør iværksættes omgående, herunder specialkonsultation, hvis det er relevant.

Toripalimab bør pauseres eller afbrydes permanent afhængigt af typen og alvorligheden af bivirkningen (se pkt. 4.2). Hvis behandlingen med toripalimab skal pauseres eller afbrydes permanent, skal der gives systemisk kortikosteroidbehandling (1 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende), indtil bedring til grad 1 eller derunder. Hvis der er mistanke om myokarditis, skal højdosis-steroid initieres (f.eks. methylprednisolon 1 g/dag intravenøst i 3-5 dage). Ved bedring til grad 1 eller derunder initieres nedtrapning af kortikosteroid. Administration af andre systemiske immunsuppressiva skal overvejes hos patienter, hvis immunrelaterede bivirkninger ikke kan kontrolleres med kortikosteroidbehandling. Hormonsubstitutionsbehandling for endokrinopati bør iværksættes efter behov.

Behandlingen med toripalimab kan genoptages inden for 12 uger efter den sidste dosis toripalimab, hvis bivirkningen bedres til grad ≤ 1 , og dosis af kortikosteroid er blevet reduceret til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende pr. dag.

Behandlingen med toripalimab skal afbrydes permanent for enhver immunrelateret bivirkning af grad 3, der opstår igen, og for enhver immunrelateret bivirkningstoksicitet af grad 4, bortset fra endokrinopati, der kontrolleres med substitutionshormoner (se pkt. 4.2 og 4.8).

Retningslinjer for håndtering af toksicitet ved bivirkninger, der ikke nødvendigvis kræver systemiske steroider (f.eks. endokrinopati og hudreaktioner), beskrives nedenfor.

Immunrelateret pneumonitis

Toripalimab kan forårsage immunrelateret pneumonitis (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på pneumonitis. Mistanke om pneumonitis skal bekræftes med røntgenbilleder, og

andre årsager skal udelukkes. Patienterne skal håndteres med toripalimab-behandlingsmodifikationer og behandling med kortikosteroider, som klinisk indiceret (se pkt. 4.2 og vejledning til kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor).

Immunrelateret colitis

Toripalimab kan forårsage immunrelateret colitis, som kan præsentere sig ved diarré (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på colitis og håndteres med toripalimab-behandlingsmodifikationer, og der skal gives midler mod diarré samt kortikosteroider, som klinisk indiceret (se pkt. 4.2 og vejledning til kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor). I tilfælde af kortikosteroid-refraktær colitis bør det overvejes at gentage udredningen for infektioner for at udelukke andre ætiologier. Infektion/reaktivering af cytomegalovirus (CMV) er blevet rapporteret hos patienter med kortikosteroid-refraktær immunrelateret colitis, der får andre PD-1/PD-L1-blokerende antistoffer.

Hepatotoksicitet og immunrelateret hepatitis

Toripalimab kan forårsage immunrelateret hepatitis (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for ændringer i leverfunktionen med jævne mellemrum og efter behov, baseret på klinisk evaluering. Patienterne skal håndteres med toripalimab-behandlingsmodifikationer (se pkt. 4.2) og behandling med kortikosteroider, som klinisk indiceret (se vejledningen til kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor).

Immunrelaterede endokrinopatienter

Binyrebarkinsufficiens

Toripalimab kan forårsage primær eller sekundær binyrebarkinsufficiens (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på binyrebarkinsufficiens. Ved binyrebarkinsufficiens af grad 2-4 skal toripalimab pauseres, indtil patienten er klinisk stabil på fysiologisk hormonsubstitutionsbehandling (se afsnit 4.2).

Hypofysitis

Toripalimab kan forårsage immunrelateret hypofysitis (se pkt. 4.8). Hypofysitis kan give akutte symptomer, der er forbundet med masseeffekter som f.eks. hovedpine, fotofobi eller synsfeltdefekter. Hypofysitis kan forårsage hypopituitarisme. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på hypofysitis. Ved hypofysitis af grad 2-4 skal toripalimab afbrydes midlertidigt, indtil patienten er klinisk stabil på fysiologisk hormonsubstitutionsbehandling (se pkt. 4.2).

Thyreoidesygdomme

Toripalimab kan forårsage immunrelaterede thyreoidesygdomme (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på thyreoidesygdomme inden behandlingen og med jævne mellemrum under behandlingen, baseret på klinisk evaluering.

Hypothyreose skal behandles med hormonsubstitutionsbehandling uden afbrydelse af toripalimab og uden kortikosteroider (se pkt. 4.2). Thyroiditis kan præsentere sig med eller uden samtidig dysfunktion af thyroidea. Thyroiditis og hyperthyreose kan behandles symptomatisk, hvilket kan omfatte suppression af skjoldbruskkirtlens funktion og/eller kortikosteroidbehandling ved akut thyroiditis. Toripalimab skal afbrydes midlertidigt ved grad ≥ 3 thyroiditis eller hyperthyreose, indtil dette er kontrolleret med medicinsk behandling og patienten er klinisk stabil. Patienterne skal monitoreres for hypothyreose, der kan opstå efter hyperthyreose eller thyroiditis. Thyroideafunktion og hormonniveauer skal overvåges for at sikre passende hormonsubstitutionsbehandling.

Type 1-diabetes mellitus, som kan præsentere sig som diabetisk ketoacidose

Toripalimab kan forårsage immunrelateret type 1-diabetes mellitus (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for hyperglykæmi og andre tegn og symptomer på diabetes. Insulinbehandling bør initieres for type 1-diabetes mellitus som klinisk indiceret, og toripalimab bør pauseres hos patienter med grad ≥ 3 hyperglykæmi. Behandlingen med toripalimab kan genoptages, når diabetes er kontrolleret med medicinsk behandling, herunder insulinbehandling, og patienten er klinisk stabil (se pkt. 4.2).

Immunrelateret nefritis

Toripalimab kan forårsage immunrelateret nefritis (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for ændringer i nyrefunktionen, og andre årsager til nedsat nyrefunktion skal udelukkes. Behandlingen med toripalimab skal justeres (se pkt. 4.2) og kortikosteroider initieres, som det er klinisk indiceret (se vejledningen til kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor).

Immunrelaterede bivirkninger i huden

Toripalimab kan forårsage immunrelateret udslæt eller dermatitis (se pkt. 4.8). Eksfoliativ dermatitis, herunder Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer og toksisk epidermal nekrolyse, er blevet rapporteret hos patienter, der får PD-1/PD-L1-blokerende antistoffer.

Patienterne skal monitoreres for bivirkninger i huden og håndteres med toripalimab-behandlingsmodifikationer (se pkt. 4.2) og behandling med kortikosteroider som klinisk indiceret (se vejledning til kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor).

Immunrelateret myokarditis

Toripalimab kan forårsage immunrelateret myokarditis (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på myokarditis. Hvis der er mistanke om myokarditis, skal højdosis-steroider straks igangsættes, og der skal omgående foretages kardiologisk konsultation med diagnostisk udredning i henhold til de gældende kliniske retningslinjer. Patienterne skal håndteres med toripalimab-behandlingsmodifikationer (se pkt. 4.2) og behandling med kortikosteroider, som klinisk indiceret (se vejledningen til kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor). Tilføjelse af immunsuppressiva skal overvejes, hvis hændelsen ikke afhjælpes inden for 48 timer efter initiering af kortikosteroidbehandlingen.

Immunrelateret myositis

Toripalimab kan forårsage immunrelateret myositis (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på myositis. Ved mistanke om myositis skal aldolase og kreatinkinase monitoreres serielt, og diagnostisk udredning i henhold til de gældende kliniske retningslinjer skal overvejes. Patienterne skal håndteres med toripalimab-behandlingsmodifikationer (se pkt. 4.2) og behandling med kortikosteroider, som klinisk indiceret (se vejledningen til kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor).

Andre immunrelaterede bivirkninger

I betragtning af toripalimabs virkningsmekanisme kan der forekomme andre potentielle immunrelaterede bivirkninger, herunder potentielt alvorlige hændelser (f.eks. encephalitis, demyeliniserende neuropati [herunder Guillain Barré-syndrom] myastenisk syndrom, sarkoidose, vaskulitis, rhabdomyolyse). Klinisk signifikante immunrelaterede bivirkninger rapporteret hos færre end 1 % af patienterne, der blev behandlet med toripalimab i de kliniske studier, omfatter pankreatitis, iritis, uveitis, immunrelateret inflammatorisk arthritis og immunrelateret cystitis. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på immunrelaterede bivirkninger og håndteres med toripalimab-behandlingsmodifikationer (se pkt. 4.2) og behandling med kortikosteroider, som klinisk indiceret (se vejledning til kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor).

Bivirkninger relateret til transplantation

Der er efter markedsføringen rapporteret om afstødning af transplanterede solide organer hos patienter, der er behandlet med PD-1-hæmmere. Behandling med toripalimab kan øge risikoen for afstødning hos recipienter af transplanterede solide organer. Fordelene ved behandling med toripalimab skal afvejes mod risikoen for mulig organafstødning hos disse patienter.

Dødelige og andre alvorlige komplikationer kan forekomme hos patienter, der har fået en allogene hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) før eller efter behandling med et PD-1/PD-L1-blokerende antistof. Transplantationsrelaterede komplikationer omfatter hyperakut graft-versus-host-sygdom (GVHD), akut GVHD, kronisk GVHD, hepatisk veno-okklusiv sygdom efter konditionering med reduceret intensitet og steroidkrævende febersyndrom uden en identificeret infektiøs årsag. Disse komplikationer kan opstå på trods af den mellemliggende behandling mellem PD-1/PD-L1-blokering

og allogene HSCT. Følg patienterne nøje for tegn på transplantationsrelaterede komplikationer, og grib omgående ind. Overvej fordele og risici ved behandling med et PD-1/PD-L1-blokerende antistof før eller efter allogene HSCT.

Infusionsrelaterede reaktioner

Toripalimab kan forårsage alvorlige og potentielt livstruende infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner. Patienterne skal håndteres med toripalimab-behandlingsmodifikationer og understøttende behandling, som klinisk indiceret (se pkt. 4.2). For patienter med infusionsrelaterede reaktioner kan præmedicinering med antipyretika og antihistaminer overvejes for at mindske risikoen for efterfølgende infusionsreaktioner.

Patienter, der blev ekskluderet fra kliniske studier

Patienter med aktive infektioner (aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller HIV-infektion), en immunkompromitteret tilstand (systemiske kortikosteroider >10 mg prednisonækvivalenter dagligt inden for 2 uger før randomisering), aktive systemiske autoimmune sygdomme (undtagen kontrolleret hypothyreose eller diabetes mellitus), aktive eller ubehandlede metastaser i centralnervesystemet, eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status (PS) ≥ 2 eller patienter med interstitiel lungesygdom i anamnesen var ikke kvalificeret til at deltage i kliniske studier med toripalimab. Der findes begrænset information om patienter med svært nedsat nyrefunktion eller moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Som følge af manglende data bør toripalimab anvendes med forsigtighed i disse populationer efter en omhyggelig evaluering af forholdet mellem fordele og risici for patienten.

Hjælpestof med kendt effekt

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. doseringsenhed, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført nogen formelle interaktionsstudier. Eftersom toripalimab elimineres fra kredsløbet via katabolisme, forventes der ingen metaboliske lægemiddelinteraktioner. Toripalimab er ikke et substrat for cytokrom P450 eller transportør af aktive stoffer. Toripalimab er ikke et cytokin, og det er sandsynligvis ikke en cytokinmodulator. Derudover forventes der ikke farmakokinetisk (PK) interaktion mellem toripalimab og aktive små molekyler. Der er ingen evidens for interaktion medieret af non-specifik clearance af lysosomnedbrydning for antistoffer.

Brug af systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva før initiering af toripalimab bør undgås på grund af deres potentielle interferens med toripalimabs farmakodynamiske aktivitet og effekt. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva til behandling af immunrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4) kan dog anvendes efter initiering af toripalimab. Kortikosteroider kan også anvendes som præmedicinering som antiemetisk profylakse og/eller til at lindre kemoterapi-relaterede bivirkninger, når toripalimab anvendes i kombination med kemoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med toripalimab og indtil 4 måneder efter den sidste dosis toripalimab.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af toripalimab hos gravide kvinder. Der er ikke udført reproduktions- og udviklingsstudier med toripalimab hos dyr, men hæmning af PD 1/PD L1-signalvejen kan medføre øget risiko for immunmedieret afstødning af fosteret under udvikling og dermed fosterdød (se pkt. 5.3). Det er kendt, at humant immunglobulin G4 (IgG4) kan krydse placentabarrieren, og derfor har

toripalimab, der er et IgG4, potentiale til at blive overført fra moderen til fosteret under udviklingen af fosteret. Toripalimab bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender effektiv kontraception.

Amning

Det vides ikke, om toripalimab udskilles i human mælk. Det er kendt, at antistoffer (herunder IgG4), udskilles i human mælk, og derfor kan en risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes. Der skal tages en beslutning om, hvorvidt amningen skal afbrydes eller ej, eller om behandlingen med toripalimab skal afbrydes/undlades, idet der tages hensyn til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandling for kvinden.

Hvis en kvinde vælger at blive behandlet med toripalimab, bør hun instrueres i at hun ikke må amme, mens hun får toripalimab og indtil mindst 4 måneder efter den sidste dosis toripalimab.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier til vurdering af effekten af toripalimab på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Toripalimab påvirker kun i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hos nogle patienter er der rapporteret om svimmelhed og træthed efter indtagelse af toripalimab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Toripalimab i kombination med platinholdig kemoterapi (se pkt. 4.2)

Sikkerheden i forbindelse med toripalimab i kombination med platinholdig kemoterapi er blevet vurderet hos 403 patienter med nasofaryngealt karcinom (NPC) eller øsofagealt planocellulært karcinom (OSCC), der fik 240 mg toripalimab hver 3. uge i JUPITER-02 og JUPITER-06. Medianvarigheden af behandlingen hos disse patienter var 6,5 måneder (interval 1 dag til 2,1 år). Hyppighederne nedenfor og i tabel 2 er baseret på alle indberettede bivirkninger, uanset investigators vurdering af kausaliteten. I denne patientpopulation var de hyppigste bivirkninger anæmi (44,9 %), leukopeni (41,7 %), neutropeni (39,0 %), trombocytopeni (30,3 %), kvalme (29,8 %), opkastning (27,3 %), nedsat appetit (23,8 %), udslæt (23,8 %), træthed (23,6 %), unormal leverfunktionstest (22,3 %), hypothyreose (18,4 %), obstipation (16,6 %), neuropati (15,1 %), colitis (14,1 %), pyreksi (13,6 %), hoste (11,4 %), pruritus (11,4 %), nedsat kreatininclearance fra nyrerne (11,2 %) og hyponatriæmi (10,2 %). Forekomsten af bivirkninger af grad 3-5 hos patienter med NPC var 81,5 % for toripalimab-kombinationsbehandling og 83,9 % for kemoterapi alene, og hos patienter med OSCC var den 24,9 % for toripalimab-kombinationsbehandling og 13,6 % for kemoterapi alene.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger observeret i kliniske forsøg med toripalimab som monoterapi eller i kombination med kemoterapi er angivet i tabel 2. Bivirkninger angives efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne vist efter aftagende sværhedsgrad.

Tabel 2 omfatter udelukkende behandlingsrelaterede bivirkninger. Hyppigheden af bivirkninger fra kliniske studier er baseret på hyppighed af alle årsager, hvor en del af hændelserne i forbindelse med en bivirkning kan have andre årsager end lægemidlet, f.eks. sygdommen, andre lægemidler eller ikke-relaterede årsager. Bivirkninger, der rapporteres i kliniske forsøg, angives efter systemorganklasse og hyppighed.

Sikkerhedsdataene er baseret på 1.514 patienter, der blev eksponeret for toripalimab (heraf blev 1.100 patienter eksponeret for toripalimab som monoterapi og 514 patienter i kombination med kemoterapi), med en gennemsnitlig (interval 0,03 måneder til 35,9 måneder) eksponeringsvarighed for toripalimab på 7,0 måneder og en medianvarighed af eksponering på 3,7 måneder (interkvartilt interval 8,7 måneder) i 15 kliniske fase 1-, 2- eller 3-forsøg. Se pkt. 5.1 for oplysninger om demografi og baseline-karakteristika for deltagerne i de vigtigste kliniske forsøg.

Når toripalimab administreres i kombination med kemoterapi, henvises der til produktresuméerne for de respektive komponenter i kombinationsbehandlingen, før behandlingen initieres.

Tabel 2: Bivirkninger hos patienter behandlet med toripalimab

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Infektion i de øvre luftveje
Almindelig	Pneumoni, urinvejsinfektion, infektion (ikke angivet ved sted eller patogen), infektioner i øret ¹ , infektioner i tænder og blødt væv i munden ² , infektion med herpes simplex/herpes zoster
Ikke almindelig	Konjunktivitis, gingivitis, infektioner i huden og de subkutane væv ³ , hudinfektioner, bakteræmi, tåinfektion, paronychia/dermatofytose i neglene, osteomyelitis, lungetuberkulose
Sjælden	Diverticulitis, hepatitis B-reakivering, muskelabsces, urosepsis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)	
Almindelig	Tumorsmerter
Ikke almindelig	Tumorbldning, tumorrupptur
Sjælden	Myelodysplastisk syndrom
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Anæmi, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni
Almindelig	Leukocytose, neutrofil, lymfopeni
Ikke almindelig	Koagulopati, knoglemarvssvigt, myelosuppression
Sjælden	Eosinopeni, pancytopeni
Immunsystemet	
Ikke almindelig	Overfølsomhed/serumsygdom
Det endokrine system	
Meget almindelig	Hypothyreose
Almindelig	Hyperthyreose
Ikke almindelig	Thyreoiditis, binyrebarkinsufficiens/nedsat cortisol, thyroideasygdom (undtagen hypothyreose og hyperthyreose), hypofysitis/empty sella-syndrom
Sjælden	Hyperparathyreose, hypopituitæreose
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Nedsat appetit, hyponatriæmi, vægttab, hypoproteinæmi, hyperglykæmi, hypokaliæmi, hyperurikæmi/gigt
Almindelig	Hypokloræmi, hypomagnesiæmi, hypokalcæmi, hypofosfatæmi, hyperkaliæmi, hyperkalcæmi, hypoglykæmi, dehydrering
Ikke almindelig	Ubalance i elektrolytter, hyperfosfatæmi, hypernatræmi, syre-base-forstyrrelse ⁴ , diabetes mellitus, underernæring, hypovolæmi
Sjælden	Hypolipidæmi
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Hypersomni/insomni
Ikke almindelig	Depression/dysfori, angst

Sjælden	Mental forstyrrelse, tics
Nervesystemet	
Meget almindelig	Neuropati ⁵
Almindelig	Svimmelhed, hovedpine, neurotoksicitet, dysgeusi
Ikke almindelig	Somnolens, synkope, encefalopati, epilepsi, tremor, hukommelsessvigt, dysartri, sygdom i nervesystemet, taleforstyrrelse
Sjælden	Opmærksomhedsforstyrrelse, intrakraniell blødning, paraplegi
Øjne	
Almindelig	Sløret syn
Ikke almindelig	Øjenbetændelse ⁶ , nystagmus, papilødem
Sjælden	Blefaritis, Posner-Schlossman syndrom (glaukomatocyclitisk krise), hypermetropi, nethindeblødning
Øre og labyrint	
Almindelig	Ørelidelse ⁷
Ikke almindelig	Vertigo, døvhed
Hjerte	
Meget almindelig	Arytmi ⁸
Ikke almindelig	Perikardieeffusion, hjertesvigt/hjertedysfunktion, myokarditis/immunmedieret myokarditis, myokardieskade/myokardieiskæmi, ubehag i hjertet
Sjælden	Aortaklappsygdom, hjertesygdom
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Hypertension, hypotension/ortostatisk hypotension, emboli og trombose
Ikke almindelig	Flebitis
Sjælden	Aortaaneurisme, hedeture
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	Hoste
Almindelig	Dyspnø, pneumonitis/immunmedieret lungesygdom/interstitiel lungesygdom, lidelser i de øvre luftveje ⁹ , hæmoptyse, epistaxis, pleuraeffusion, hikke, dysfoni, allergisk rhinitis
Ikke almindelig	Tilstoppet næse, åndedrætssvigt, bronkospasme, bihulebetændelse, lungebetændelse aspiration, øget spytdannelse, trakeo-øsofageal fistel
Sjælden	Hydrothorax, pleurisi, fortykkelse af stemmebånd
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme/dyspepsi/eruktation, opkastning, konstipation/dyskezi, colitis/diarré, mavesmerter
Almindelig	Stomatitis, abdominal distension/flatulens, mundtørhed, dysfagi, tandpine, gastrointestinal blødning, gastroøsofageal refluks sygdom/hyperklorhydri
Ikke almindelig	Tarmobstruktion/subileus, gastritis, gastroenteritis, øsofageal obstruktion, pankreatitis, proktalgi, gastrisk lidelse, gastrisk ulcus, gastrointestinal lidelse, gastrisk dilatation, gastrisk fistel, oral hypoæstesi
Sjælden	Fækalom, sår i spiserøret, lidelse i bugspytkirtlen, pneumatosis intestinalis, hævet tunge, misfarvning af tungen
Lever og galdeveje	
Meget almindelig	Hyperbilirubinæmi/gulsot
Almindelig	Hepatitis ¹⁰ , øget mængde galdesyre
Ikke almindelig	Leversmerter, kolecystitis, hepatisk steatose

Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Udslæt ¹¹ , pruritus
Almindelig	Alopeeci, vitiligo, pigmenteringsforstyrrelse
Ikke almindelig	Nattesved, hudlidelse, hudafskrabning, hyperhidrose, tør hud, hudsår, ændringer i hårfarve, psoriasis, lysfølsomhedsreaktion, hyperpigmentering af huden
Sjælden	Dermatomyositis, leukodermi, neurodermatitis, onychomadesis, smerter i huden, panniculitis, pemfigus, senilpurpura, telangiektasi
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
Almindelig	Muskelsvaghed, arthritis/forringet bevægelse i leddene/periartitis
Ikke almindelig	Muskelspasmer, diskusprotrusion, myositis
Sjælden	Knoglesvulst i arme eller ben
Nyrer og urinveje	
Meget almindelig	Proteinuri, hæmaturi
Almindelig	Nyreskade/nefropati
Ikke almindelig	Pollakisuri, hydronefroze, pyelocaliectasis, ureterdilatation
Sjælden	Ikke-infektøs cystitis, hydroureter, immunmedieret nyresygdom
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	Benign prostatahyperplasi, brystsmerter, genitalt ødem, skrotal ødem
Sjælden	Hypomenoré, menorrage, menstruationsforstyrrelse, uregelmæssig menstruation, calcificering af prostata, vulvovaginal inflammation
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Træthed, pyreksi, smerter ¹²
Almindelig	Ødem, influenzalignende sygdom, ansigtsødem, kulderystelser, øjenssygdom ¹³
Ikke almindelig	Ansigtssmerter, hævelse, temperaturintolerance, tørst
Sjælden	Reaktioner på administrationsstedet, hyperplasi, smerter fra medicinsk enhed, sekretudskillelse
Undersøgelser	
Meget almindelig	Unormal leverfunktionstest, unormal skjoldbruskkirtelfunktionstest, forhøjet eller nedsat lipidniveau, unormal urinanalyse ¹⁴
Almindelig	Nedsat kreatininclearance, nedsat kreatinfosfokinase i blodet/øget kreatinfosfokinase i blodet, øget laktatdehydrogenase i blodet, øget amylase, unormalt antal lymfocytter/unormalt antal monocytter, øget alkalisk fosfatase i blodet, øget urinstof i blodet, øget vægt, øget lipase, unormalt elektrokardiogram, øget C-reaktivt protein, positiv okkult blodtest, unormal hjerteundersøgelse ¹⁵
Ikke almindelig	Forhøjet blodpladet, positiv for anti-thyroidea-antistof, unormalt eosinofiltal, forhøjet prolaktin i blodet, nedsat testosteron i blodet, forhøjet follikelstimulerende hormon i blodet, forhøjet luteiniserende hormon i blodet, nedsat urinproduktion
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Ikke almindelig	Infusionsrelateret reaktion, kontusion/muskelskade, ribbensfraktur

Følgende termer repræsenterer en gruppe af relaterede hændelser, der snarere beskriver en medicinsk tilstand end en enkelt hændelse.

¹Infektioner i øret omfatter mastoiditis, myringitis og otitis media

²Infektioner i tænder og blødt væv i munden omfatter oral candidiasis, pericoronitis og parodontitis.

³Infektioner i huden og subkutane væv omfatter cellulitis, folliculitis og subkutan absces.

⁴Syre-base-forstyrrelser omfatter metabolisk acidose, metabolisk alkalose og metabolisk forstyrrelse.

⁵Neuropati omfatter anæstesi, anosmi, formikation, hypoæstesi, Lhermittes tegn, nerveskade, perifer neuropati, paræstesi, parosmi, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, peronealnerveparese, tungelammelse, sygdom i VI. hjernenerve, skade på VI. hjernenerve og lammelse af stemmebånd.

⁶Øjenbetændelse omfatter øjenbetændelse, iritis, keratitis og uveitis.

⁷Øresygdomme omfatter øresmerter, forstyrrelser i det eustakiske rør, hypoakusis, mellemørebetændelse, otorré og tinnitus.

⁸Baseret på en standardforespørgsel, der omfatter bradyarytmier og takyarytmier.

⁹Sygdomme i de øvre luftveje omfatter katar, tør hals, larynxødem, larynxsmerte, nasal obstruktion, næsesmerter, næseflåd og halsirritation.

¹⁰Hepatitis omfatter lægemiddelinduceret leverskade, leversvigt, unormal leverfunktion og immunmediert hepatitis.

¹¹Udslæt omfatter dermatitis, akneform dermatitis, allergisk dermatitis, lægemiddeludslæt, eksem, erytem, erythema multiforme, hånddermatitis, palmar-plantar erytrodysesthesisyndrom, papel, udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makulo-papuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt, vesikulært udslæt, hud-plaque og nældefeber.

¹²Smerter omfatter ubehag i brystet, brystsmerte, øjensmerter, lymfeknudesmerter, brystsmerte uden for hjertet og smerter.

¹³Øjenlidelser omfatter grå stær, dobbeltsyn, tørre øjne, kløe og hævede øjne.

¹⁴Unormal urinanalyse omfatter bilirubin i urinen, krystaller i urinen, glukose i urinen, øget urinstof i urinen, urincasts, casts i urinen, sediment i urinen, øget bilirubin i urinen, ketoner i urinen, øget urobilin i urinen og urinen positiv for hvide blodlegemer.

¹⁵Unormale hjerteundersøgelser omfatter forhøjet kreatinfosfokinase MB i blodet, forhøjet natriuretisk peptid i hjernen og forhøjet troponin.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Data for følgende immunrelaterede bivirkninger er baseret på 403 patienter, der fik toripalimab i en dosis på 240 mg hver 3. uge i kombination med platin- og gemcitabinkemoterapi (n=146) eller i kombination med cisplatin og paclitaxel (n=257). Vejledning til håndtering af disse bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.2 og 4.4.

Immunrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4)

Immunrelateret pneumonitis

Immunrelateret pneumonitis forekom hos 3,2 % (13/403) af patienterne, der modtog toripalimab i JUPITER-02 og JUPITER-06, herunder 2 bivirkninger af grad 3 (0,5 %) og 7 bivirkninger af grad 2 (1,7%). Mediantiden til debut af pneumonitis var 5,4 måneder (interval 1,3 til 16,6 måneder). Medianvarigheden var 2,8 måneder (interval 0,8 til 20,9 måneder). Der blev administreret kortikosteroider til 69,2 % (9/13) af patienterne. Permanent seponering forekom hos 3 (0,7 %) af patienterne, og pausering af toripalimab forekom hos 5 (1,2 %) af patienterne. Immunrelateret pneumonitis blev afhjulpet hos 31,0% (4/13) af patienterne.

Immunrelateret colitis

Immunrelateret colitis forekom hos 0,7 % (3/403) af patienterne, der modtog toripalimab i JUPITER-02 og JUPITER-06, herunder 2 bivirkninger af grad 3 (0,5 %) og 1 bivirkning af grad 2 (0,2%). Mediantiden til debut af colitis var 3,7 måneder (interval 1,5 til 5,1 måneder). Medianvarigheden var 1,3 måneder (interval 1,3 til 1,3 måneder). Der blev administreret kortikosteroider til 66,7 % (2/3) af disse patienter. Permanent seponering forekom hos 2 (0,5 %) af patienterne, og pausering af toripalimab forekom hos 1 (0,2 %) patient. Immunrelateret colitis blev afhjulpet hos 33 % (1/3) af disse patienter.

Hepatotoksicitet og immunrelateret hepatitis

Immunrelateret hepatitis forekom hos 2,0 % (8/403) af patienterne, der modtog toripalimab i JUPITER-02 og JUPITER-06, herunder 2 bivirkninger af grad 4 (0,5 %), 5 bivirkninger af grad 3 (1,2 %) og 1 bivirkning af grad 2 (0,2%). Mediantiden til debut af hepatitis var 4,0 måneder (interval 0,7 til 22,7 måneder). Medianvarigheden var 0,6 måneder (interval 0,4 til 3,2 måneder). Der blev administreret kortikosteroider til 7 af de 8 (87,5 %) patienter. Permanent seponering forekom hos 5

(1,2 %) af patienterne, og pausering af toripalimab forekom hos 2 (0,5 %) af patienterne. Immunrelateret hepatitis blev afhjulpet hos 87,5 % (7/8) af disse patienter.

Immunrelaterede endokrinopater

Immunrelateret binyrebarkinsufficiens forekom hos 0,2 % (1/403) af patienterne, der modtog toripalimab i JUPITER-02 og JUPITER-06, herunder 1 bivirkning af grad 3 (0,2 %). Mediantiden til debut af bivirkningen var 2,0 måneder. Der blev administreret kortikosteroider til denne patient. Toripalimab blev seponeret permanent.

Thyroiditis forekom hos 2,0 % (8/403) af patienterne, der modtog toripalimab i JUPITER-02 og JUPITER-06, herunder 4 bivirkninger af grad 2 (1,0 %) og 4 bivirkninger af grad 1 (1,0%). Mediantiden til debut af thyroiditis var 5,9 måneder (interval 0,7 til 13,5 måneder). Medianvarigheden var 11,7 måneder (interval 7,4 til 17,8 måneder). Kortikosteroider var påkrævet hos 1/8 (12,5 %) af patienterne og hormonsubstitution var påkrævet hos 5/8 (62,5 %). Permanent seponering forekom hos 1/403 (0,2 %) af patienterne, og dosisafbrydelse forekom hos 1/403 (0,2 %) af patienterne. Thyroiditis blev afhjulpet hos 12,5 % (1/8) af disse patienter.

Hos patienterne, der modtog toripalimab i JUPITER-02 og JUPITER-06, forekom hyperthyreose hos 2,0 % (8/403) af patienterne, og disse var alle af grad 1. Mediantiden til debut af hyperthyreose var 6,5 måneder (interval 1,5 til 12,5 måneder). Medianvarigheden var 1,4 måneder (interval 0,7 til 3,7 måneder).

Hypothyreose forekom hos 17,1 % (69/403) af patienterne, der modtog toripalimab i JUPITER-02 og JUPITER-06, med 46 bivirkninger af grad 2 (11,4 %) og 23 bivirkninger af grad 1 (5,7 %). Mediantiden til debut af hypothyreose var 5,9 måneder (interval 1,2 til 20,7 måneder). Medianvarigheden var 3,2 måneder (interval 0,4 til 30,6 måneder). Substitutionsbehandling med thyreoideahormon var nødvendig hos 72,5 % (50/69) af patienterne. Der blev administreret kortikosteroider til 1/69 (1,4 %) patienter. Ingen patienter fik seponeret toripalimab permanent, og hos 1,2 % (5/403) af patienterne blev toripalimab pauseret.

Hos patienterne, der modtog toripalimab i JUPITER-02 og JUPITER-06, forekom diabetes mellitus hos 0,2 % (1/403) af patienterne, herunder 1 bivirkning af grad 3 (0,2 %), men ingen bivirkninger af grad 2. Mediantiden til debut af diabetes mellitus var 0,7 måneder. Patienten fik ikke kortikosteroider, men blev behandlet med insulin. Patienten stoppede ikke permanent med toripalimab eller afbrød toripalimab.

Hos patienterne, der modtog toripalimab i JUPITER-02 og JUPITER-06, forekom hypofysitis hos 0,2 % (1/403) af patienterne, herunder 1 med bivirkninger af grad 2 (0,2%). Mediantiden til debut af hypofysitis var 23,7 måneder. Der blev givet kortikosteroider, og patienten stoppede ikke permanent med toripalimab eller afbrød doseringen.

Immunrelaterede bivirkninger i huden

Immunrelaterede bivirkninger i huden forekom hos 9,4 % (38/403) af patienterne, der modtog toripalimab i JUPITER-02 og JUPITER-06, herunder 12 bivirkninger af grad 3 (3,0 %) og 8 bivirkninger af grad 2 (2,0%). Mediantiden til debut af immunrelaterede bivirkninger i huden var 1,0 måned (interval 0,1 til 23,1 måneder). Medianvarigheden var 1,2 måneder (interval 0,1 til 13,1 måneder). Systemiske kortikosteroider var påkrævet hos 18,4 % (7/38) af patienterne med immunrelaterede bivirkninger i huden. Immunrelaterede bivirkninger i huden førte til permanent seponering af toripalimab hos 1,5 % (6) af patienterne. Immunrelaterede bivirkninger i huden blev afhjulpet hos 73,7 % (28/38) af disse patienter.

Immunrelateret myokarditis

Immunrelateret myokarditis forekom hos 0,7 % (3/403) af patienterne, der modtog toripalimab i JUPITER-02 og JUPITER-06, herunder 2 bivirkninger af grad 4 (0,5 %) og 1 bivirkning af grad 3 (0,2%). Mediantiden til debut af immunrelateret myokarditis var 1,7 måned (interval 1,4 til 4,1 måneder). Medianvarigheden var 1,3 måned (interval 1,0 til 1,6 måned). Alle tre patienter med immunrelateret myokarditis fik kortikosteroider. To patienter ophørte permanent med toripalimab, og ingen patienter afbrød doseringen. Immunrelateret myokarditis blev afhjulpet hos 33,3 % (1/3) af disse patienter.

Immunrelateret myositis

Immunrelateret myositis forekom hos 0,5 % (2/403) af patienterne, der modtog toripalimab i JUPITER-02 og JUPITER-06, herunder 2 bivirkninger af grad 3 (0,5 %) men ingen bivirkninger af grad 2. Mediantiden til debut af immunrelateret myositis var 2,5 måneder (interval 1,2 til 3,9 måneder). De to patienter med immunrelateret myositis fik kortikosteroider, og hos dem begge blev toripalimab seponeret permanent.

Immunrelateret nefritis

Immunrelateret nefritis forekom hos 0,2 % (1/403) af patienterne, der modtog toripalimab i JUPITER-02 og JUPITER-06. Mediantiden til debut af immunrelateret nefritis var 18,2 måneder med en varighed på 3,3 måneder. Patienten med immunrelateret nefritis (grad 4) havde behov for systemiske kortikosteroider, og nefritis førte til seponering af toripalimab. Nefritis blev afhjulpet hos denne patient.

Andre immunrelaterede bivirkninger

Immunrelateret cystitis forekom hos 0,5 % (2/403) af patienterne, der modtog toripalimab i JUPITER-02 og JUPITER-06, herunder 1 bivirkning af grad 3 (0,2 %) og 1 bivirkning af grad 1 (0,2%). Mediantiden til debut af immunrelateret cystitis var 5,0 måneder (interval 3,4 til 6,6 måneder). Kortikosteroidbehandling var nødvendig hos den ene patient med cystitis af grad 3, som også ophørte permanent med toripalimab. Hos den anden patient blev doseringen ikke afbrudt. Immunrelateret cystitis blev afhjulpet hos én patient med cystitis af grad 3, som modtog kortikosteroidbehandling.

Infusionsrelaterede reaktioner

Af de 403 patienter, der modtog toripalimab i kombination med platinholdig kemoterapi i JUPITER-02 eller JUPITER-06, opstod der infusionsrelaterede reaktioner hos 11 patienter (2,7 %), herunder bivirkninger af grad 4 (0,2 %), grad 3 (0,2 %) og grad 2 (0,5 %).

Samlet set forekom der infusionsrelaterede reaktioner hos 28 (1,8 %) af de 1.514 patienter, der blev behandlet med toripalimab, herunder reaktioner af grad 4 (0,07 %) og grad 3 (0,13 %). Infusionsrelaterede reaktioner førte til permanent seponering af toripalimab hos 3 (0,2%) af patienterne. Almindelige symptomer på en infusionsrelateret reaktion omfatter feber, kulderystelser, udslæt, kløe, kvalme og hypotension.

Immunogenicitet

Som ved alle terapeutiske proteiner er der mulighed for immunogenicitet. Hos patienter, der fik toripalimab, blev der påvist behandlingsrelaterede antistoffer mod toripalimab hos 8,7% (128/1479) af de evaluerbare patienter, der blev testet. Der fandtes ingen evidens for tegn på nogen klinisk relevant effekt af udviklingen af anti-toripalimab-antistoffer på dets farmakokinetik. På tværs af alle forsøg var mediantiden til initiering af antistoffer mod lægemidlet (ADA) 46 dage (interval 14 til 506 dage). Der er ikke et tilstrækkeligt antal patienter til at vurdere indvirkningen af ADA på effekten.

Ældre

Af de 403 patienter, der blev behandlet med toripalimab i kombination med platinbaseret kemoterapi i kliniske studier, var 73,2 % (295/403) under 65 år, og 26,8 % (108/403) var 65 år eller ældre.

Der blev ikke observeret nogen større forskelle i sikkerhed mellem patienter ≥ 65 år og yngre patienter, der fik toripalimab.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres tæt for tegn og symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, ATC-kode: L01FF13

Virkningsmekanisme

Toripalimab er et humaniseret monoklonalt IgG4-antistof, der binder til programmed cell death-1 (PD-1)-receptoren og blokerer dens interaktion med liganderne PD-L1 og PD-L2, som udløser hæmning af immunresponset via PD-1-signalvejen, herunder immunresponset mod tumoren. Binding af PD-1-liganderne, PD-L1 og PD-L2, til PD-1-receptoren på T-celler hæmmer T-celleproliferation, cytokinproduktion og cytotoxisk aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhed

Nasofaryngealt karcinom

Effekten af toripalimab i kombination med cisplatin og gemcitabin blev undersøgt i JUPITER-02, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterforsøg med 289 patienter med metastatisk eller recidiverende, lokalt fremskreden nasofaryngealt karcinom (NPC), der ikke kunne behandles kurativt, og som ikke tidligere havde modtaget systemisk kemoterapi for recidiverende eller metastatisk sygdom. Patienter med recidiverende NPC efter behandling med kurativ hensigt skulle have et interval på mindst 6 måneder mellem den sidste dosis strålebehandling eller kemoterapi og tilbagefaldet. Patienter med autoimmune sygdomme, bortset fra stabil hypothyreose eller type 1-diabetes, og patienter, der krævede systemisk immunsuppression, var ikke kvalificerede.

Ved patienters indtræden i forsøget, blev randomiseringen stratificeret i henhold til ECOG PS (0 versus 1) og sygdomsstadie (recidiverende versus metastatisk). Patienterne blev randomiseret (1:1) til at modtage en af følgende behandlinger:

- Toripalimab 240 mg intravenøst på Dag 1 i kombination med cisplatin 80 mg/m² på Dag 1 og gemcitabin 1.000 mg/m² på Dag 1 og 8 hver 3. uge i op til 6 cyklusser, efterfulgt af toripalimab 240 mg en gang hver 3. uge, eller
- Placebo intravenøst på Dag 1 i kombination med cisplatin 80 mg/m² på Dag 1 og gemcitabin 1.000 mg/m² på Dag 1 og 8 hver 3. uge i op til 6 cyklusser, efterfulgt af placebo en gang hver 3. uge.

Behandling med toripalimab eller placebo fortsatte indtil sygdomsprogression ifølge responskriterierne for solide tumorer (RECIST) v1.1 (med undtagelsen angivet nedenfor), uacceptabel toksicitet eller i maksimalt 2 år. Administration af toripalimab var tilladt efter progression ifølge radiografi, hvis patienten havde gavn af det ifølge investigatorens vurdering. Der blev foretaget tumorvurderinger hver 6. uge i de første 12 måneder og derefter hver 9. uge. Det primære effektmål

var progressionsfri overlevelse (PFS), som blev vurderet af en blindet uafhængig bedømmelseskomité (Blinded Independent Review Committee - BIRC) i henhold til RECIST v1.1.

Forsøgspopulationens karakteristika var: medianalder på 48 år (interval: 19 til 72), 4,8 % på 65 år eller ældre, 83 % mænd, 100 % asiater og ECOG PS på 0 (57 %) eller 1 (43 %). Ca. 86 % af forsøgspopulationen havde metastatisk sygdom ved randomiseringen, og de histologiske undertyper af NPC omfattede 98 % ikke-keratiniserende planocellulært karcinom, 1 % keratiniserende planocellulært karcinom og 1 % ikke-klassificeret NPC/andet. Størstedelen (63 %) af patienterne havde titre af Epstein-Barr virus (EBV) i serum ≥ 2000 E/ml.

Forsøget viste statistisk signifikante forbedringer i BIRC-vurderet progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) for patienter, der blev randomiseret til toripalimab i kombination med cisplatin/gemcitabin, sammenlignet med cisplatin og gemcitabin med placebo.

Effektresultaterne er opsummeret i tabel 3, figur 1 og figur 2 nedenfor.

Tabel 3: Effektresultater for JUPITER-02

Endepunkter¹	Toripalimab + cisplatin/gemcitabin N=146	Toripalimab + cisplatin/gemcitabin N=143
BIRC-vurderet progressionsfri overlevelse (PFS)		
Antal PFS-hændelser (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
Median PFS, måneder (95% CI)	21,4 (11,7, NE)	8,2 (7,0, 9,8)
Hazardratio (95 % CI) ²	0,52 (0,37, 0,73)	
Nominal p-værdi ³	<0,0001	
Samlet overlevelse (OS)		
Antal dødsfald (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Median OS, måneder (95 % CI)	NE (38,7, NE)	33,7 (27,0, 44,2)
Hazardratio (95 % CI) ²	0,63 (0,45, 0,89)	
p-værdi ³	0,0083	

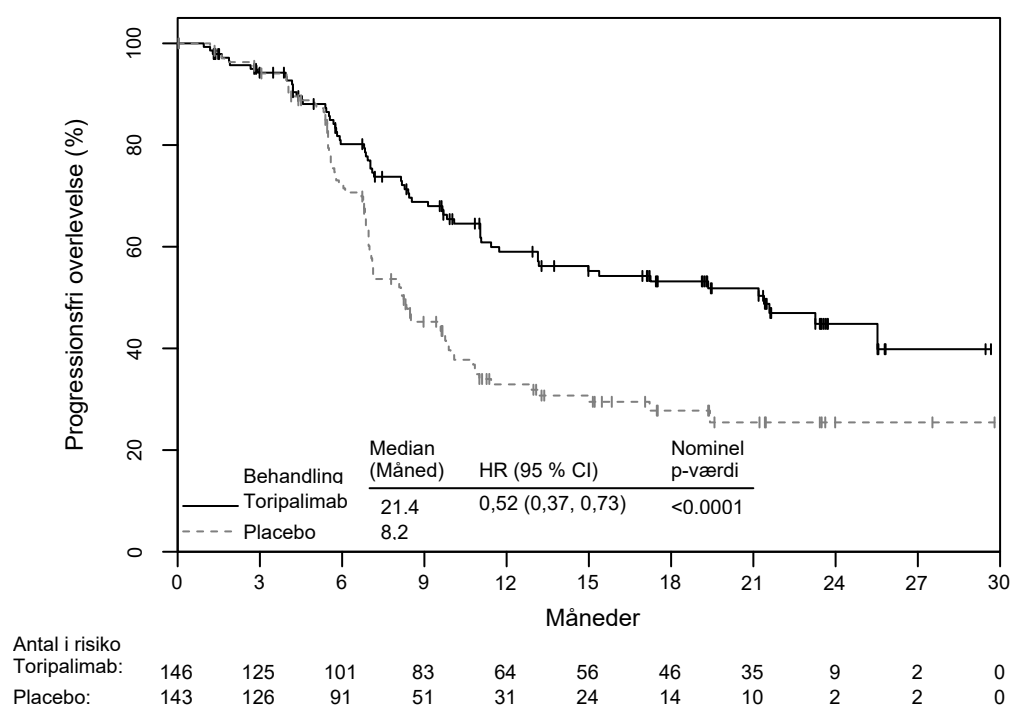
¹Den endelige analyse af PFS var baseret på data med afskæringsdato den 8. juni 2021, og den endelige analyse af OS var baseret på data med skæringsdato den 18. november 2022.

²Hazardratioen og dens konfidensinterval blev beregnet ved hjælp af en stratificeret Cox proportional hazard-model.

³Tosidet p-værdi baseret på stratificeret log-rank-testen.

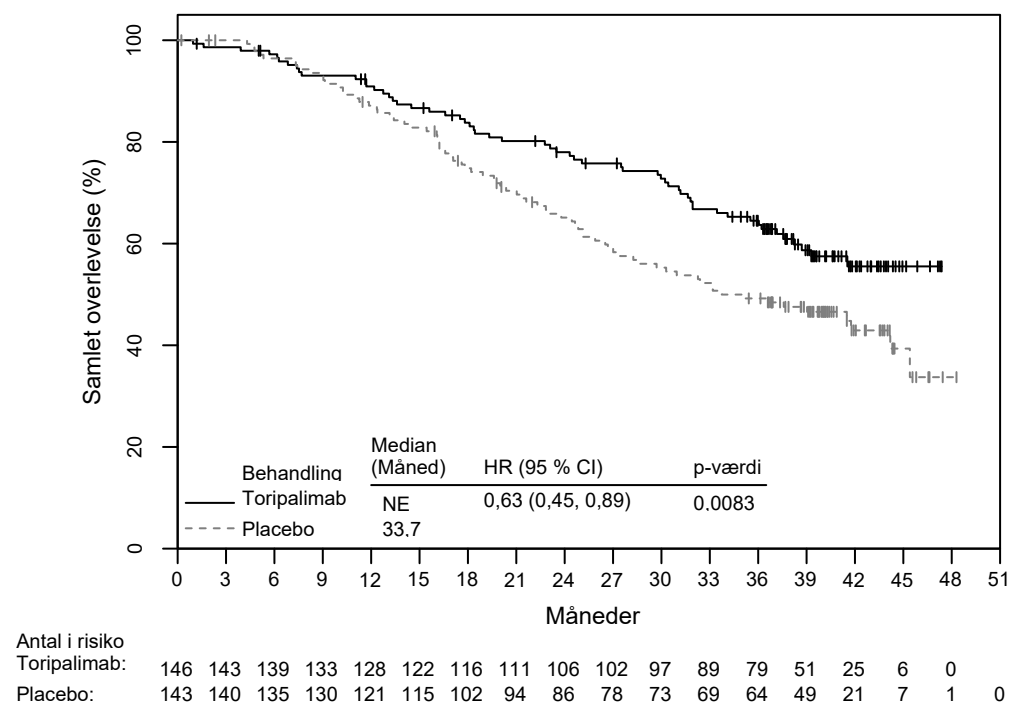
BIRC=Blinded Independent Review Committee (blindet uafhængig bedømmelseskomité); CI= konfidensinterval; NE=kan ikke beregnes

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for BIRC-vurderet PFS i JUPITER-02



Afskæringsdato for data: 8. juni 2021

Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse i JUPITER-02



Afskæringsdato for data: 18. november 2022

I eksplorative undergruppeanalyser af PFS og OS syntes størrelsen af behandlingseffekterne at være ens på tværs af patientundergrupper baseret på PD-L1-ekspression eller EBV-titre.

Ældre

Et mindretal af patienterne (4,8 %; 14/289) var ≥ 65 år. Data er for begrænsede til at drage konklusioner vedrørende denne population.

Øsofagealt planocellulært karcinom

Effekten af toripalimab i kombination med paclitaxel og cisplatin blev undersøgt i JUPITER-06, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterforsøg i én region med 514 patienter med metastatisk eller recidiverende, lokalt fremskreden øsofagealt planocellulært karcinom (OSCC), som ikke tidligere havde modtaget systemisk kemoterapi for recidiverende eller metastatisk sygdom. Patienter med recidiverende OSCC efter behandling med kurativ hensigt skulle have et interval på mindst 6 måneder mellem den sidste dosis adjuverende, neoadjuverende kemoterapi, strålebehandling eller kemostråleterapi og recidiv, eller mindst 12 måneder mellem den sidste dosis adjuverende kemoterapi/kemostråleterapi med paclitaxel og cisplatin. Patienter med autoimmune sygdomme, bortset fra stabil hypothyreose eller type 1-diabetes, og patienter, der krævede systemisk immunsuppression, var ikke kvalificerede.

Randomisering blev stratificeret i henhold til ECOG PS (0 versus 1) og tidligere strålebehandling (ja eller nej). Patienterne blev randomiseret (1:1) til at modtage en af følgende behandlinger:

- Toripalimab 240 mg intravenøst på Dag 1 i kombination med paclitaxel 175 mg/m² intravenøst og cisplatin 75 mg/m² intravenøst på Dag 1 hver 3. uge i 4 til 6 cyklusser, efterfulgt af toripalimab 240 mg en gang hver 3. uge, eller
- Placebo intravenøst i kombination med paclitaxel 175 mg/m² intravenøst og cisplatin 75 mg/m² intravenøst på Dag 1 hver 3. uge i 4 til 6 cyklusser, efterfulgt af placebo en gang hver 3. uge.

Behandling med toripalimab eller placebo fortsatte indtil sygdomsprogression ifølge RECIST v1.1, uacceptabel toksicitet (med undtagelsen anført nedenfor) eller i maksimalt 2 år. Der blev foretaget tumorvurderinger hver 6. uge i de første 12 måneder og derefter hver 9. uge. De co-primære endepunkter var progressionsfri overlevelse (PFS), som blev vurderet af en blindet uafhængig bedømmelseskommité (BIRC) i henhold til RECIST v1.1 og OS.

Forsøgspopulationens karakteristika var: medianalder på 63 år (interval: 20 til 75), 38 % på 65 år eller ældre, 85 % mænd, 100 % asiater og ECOG PS på 0 (26 %) eller 1 (74 %). Nioghalvfjerds procent af patienterne havde metastatisk sygdom ved deres indtræden i forsøget.

Resultaterne af den endelige PFS-analyse, der blev fastslået af BIRC, viste en statistisk signifikant forbedring af PFS. Ved den endelige analyse af OS (afskæringsdato for data den 23. februar 2023) viste forsøget en konsekvent forbedring af OS (HR 0,72; 95 % CI 0,58-0,88).

Effektresultaterne for OS og PFS fastslået af BIRC er opsummeret i tabel 4, figur 3 og figur 4 nedenfor.

Tabel 4: Effekresultater for JUPITER-06

	Toripalimab + paclitaxel/cisplatin N = 257	Placebo + paclitaxel/cisplatin N = 257
Samlet overlevelse (OS)¹		
Antal OS-hændelser (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
Median OS, måneder (95% CI)	17,7 (14,6, 20,8)	12,9 (11,6, 14,1)
Hazardratio (95 % CI) ²	0,72 (0,58, 0,88)	
p-værdi ³	0,0016	
BIRC-vurderet progressionsfri overlevelse (PFS)⁴		
Antal PFS-hændelser (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
Median PFS, måneder (95% CI)	5,7 (5,6, 7,0)	5,5 (5,2, 5,6)
Hazardratio ² (95% CI)	0,58 (0,46, 0,74)	
p-værdi ³	<0,0001	

¹Afskæringsdatoen for den endelige analyse af OS var den 23. februar 2023.

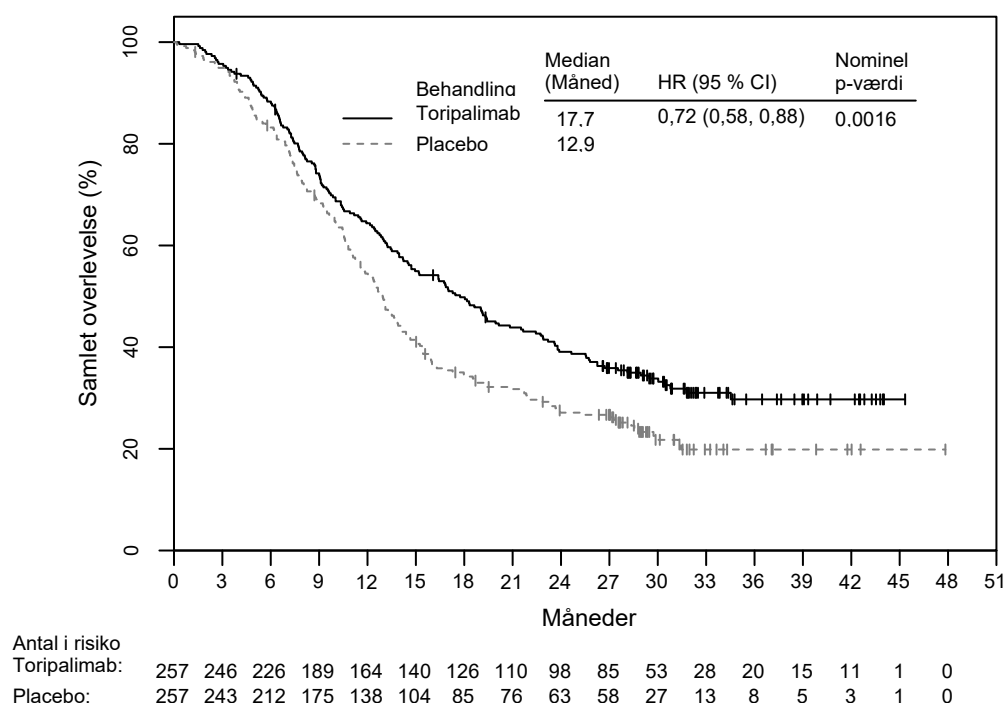
²Hazardratioen og dens konfidensinterval blev beregnet ved hjælp af den stratificerede Cox proportional-hazard-model.

³Tosidet p-værdi baseret på stratificeret log-rank-testen.

⁴Afskæringsdatoen for den endelige analyse af PFS var 22. marts 2021.

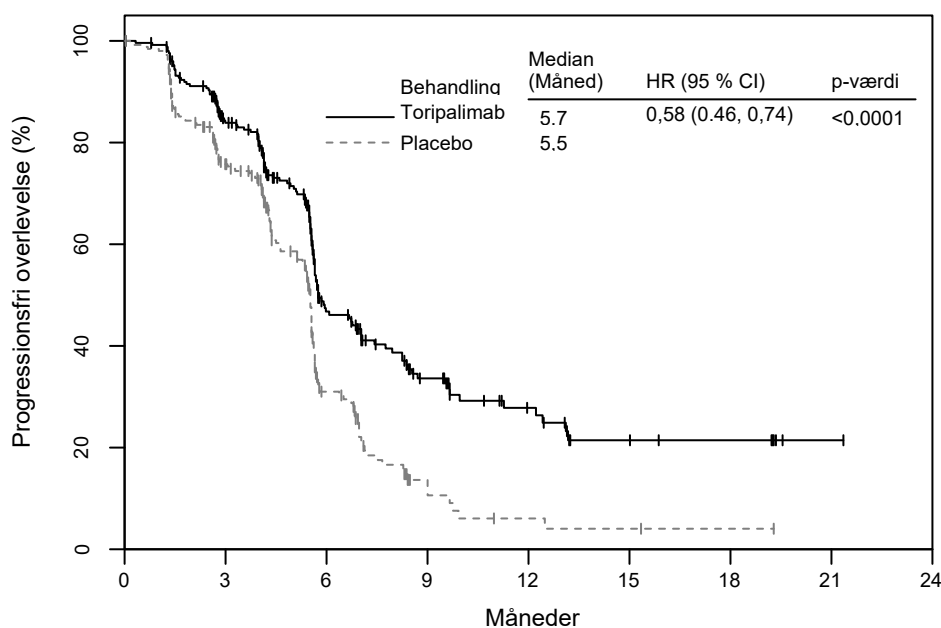
BIRC=Blinded Independent Review Committee (blindet uafhængig bedømmelseskomité); CI=konfidensinterval.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse i JUPITER-06



Afskæringsdato for data: 23. februar 2023

Figur 4: Kaplan-Meier-kurver for BIRC-vurderet PFS i JUPITER-06



Antal i risiko									
Toripalimab:	257	189	70	36	19	9	7	1	0
Placebo:	257	170	42	9	3	2	1	0	

Afskæringsdato for data: 22. marts 2021

Effekt og PD-L1-status

I eksplorative undergruppeanalyser af PFS og OS syntes størrelsen af behandlingseffekterne at være ens på tværs af patientundergrupper baseret på PD-L1-ekspression.

Ældre

Der var 195 patienter (38 %), som var 65 år eller ældre. Der blev ikke observeret nogen større forskelle i effekt mellem patienter ≥ 65 år og yngre patienter, der fik toripalimab i kombination med paclitaxel/cisplatin.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har frafaldet kravet om, at resultaterne fra forsøgene med LOQTORZI indsendes for alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af alle tilstande i kategorien maligne neoplasmer (undtagen CNS, hæmatopoietisk og lymfoidt væv og melanom) (se afsnit 4.2 for oplysninger om pædiatrisk brug).

5.2 Farmakodynamiske egenskaber

Toripalimabs farmakokinetik blev karakteriseret ved hjælp af PK-analyser af populationer og omfattede data fra 574 patienter på tværs af 5 kliniske forsøg med forskellige solide tumorer, der fik fast (80 til 480 mg hver 2. uge eller hver 3. uge) eller vægtbaseret (interval: 1 til 10 mg/kg hver 2. uge) dosering, herunder 92 patienter med NPC og 236 patienter med OSCC, der fik toripalimab i doser på 240 mg hver 3. uge i henholdsvis JUPITER-02 og JUPITER-06.

Toripalimabs farmakokinetiske parametre præsenteres som geometrisk gennemsnit (variationskoefficient [CV]%), medmindre andet er angivet.

Absorption

Toripalimab indgives intravenøst, og biotilgængeligheden er derfor fuldstændig.

Fordeling

Toripalimab fordeles primært i plasma med et geometrisk gennemsnitligt fordelingsvolumen ved steady state på ca. 3,8 l (CV = 27,4 %).

Biotransformation

Der blev ikke udført forsøg dedikeret til undersøgelse af metabolismen. Som et monoklonalt antistof forventes toripalimab at blive metaboliseret til små peptider, aminosyrer og små kulhydrater via katabolske veje eller via receptormedieret endocytose. Nedbrydningsprodukterne elimineres ved udskillelse gennem nyrerne eller returneres til næringspuljen uden biologiske effekter.

Elimination

Toripalimabs farmakokinetik fulgte en 2-kompartimentmodel for clearance (CL), der varierede tidsmæssigt. Den gennemsnitlige CL var 12,01 ml/t (CV = 27 %) efter den første dosis og 8,49 ml/t (CV = 24,4 %) ved steady state. Den geometriske middelværdi (CV%) for den terminale halveringstid er 14 dage (32,5 %) ved steady-state, når toripalimab administreres i en dosis på 240 mg hver 3. uge.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen for toripalimab, udtrykt ved den maksimale koncentration (C_{max}), steg proportionalt med dosis i dosisintervallet 80 til 480 mg hver 2. uge. Den gennemsnitlige geometriske dal-koncentration (C_{min}) ved steady state blev estimeret i PK-modellen for populationen til at være 26,3 µg/ml hos patienter, der fik 240 mg hver 3. uge. Den gennemsnitlige akkumulering for C_{min} ved steady state er 2,7 gange sammenlignet med C_{min} efter den første dosis.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Forholdet mellem eksposering og respons over for toripalimab med hensyn til effekt er stort set udfladet over det eksposeringsområde, der blev opnået for nasofaryngealt karcinom i JUPITER-02 og for OSCC i JUPITER-06. Forholdet mellem eksposering og respons over for toripalimab med hensyn til sikkerhed viste negative (omvendt proportionale) forhold over hele det opnåede eksposeringsområde; dette er dog sandsynligvis et artefakt, der afspejler akkumulering af toripalimab.

Den forventede fuldstændige receptormætning med PD-1 på immuncellerne blev opnået ved eksposeringer under den gennemsnitlige dal-koncentration efter den første dosis og ved steady state ved en dosis på 240 mg hver 3. uge.

Særlige populationer

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i toripalimabs farmakokinetik baseret på alder (interval: 19 til 85 år), kropsvægt (interval: 39 til 164 kg), køn, samtidig kemoterapi, let eller moderat nedsat nyrefunktion, let nedsat leverfunktion, tumorbyrde og primær cancer.

Nedsat nyrefunktion

Effekten af nedsat nyrefunktion, baseret på den estimerede kreatininclearance, på clearance og fordelingsvolumen af toripalimab blev evalueret ved hjælp af farmakokinetiske analyser af populationer. Der blev ikke fundet nogen forskel i clearance eller fordelingsvolumen mellem patienter med let (CL_{Cr} 60 til 89 ml/min; n=483) eller moderat (CL_{Cr} 30 til 59 ml/min; n=114) nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion. Effekten af svær (CL_{Cr} 15 til 29 ml/min) nedsat nyrefunktion på toripalimabs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Effekten af nedsat leverfunktion baseret på gradueringsystemet fra National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) for leverdysfunktion på toripalimabs clearance og fordelingsvolumen blev evalueret ved hjælp af farmakokinetiske analyser af populationer. Der blev ikke fundet forskelle i clearance eller fordelingsvolumen mellem patienter med let (grad 1, n=166) nedsat leverfunktion (total bilirubin op til 1,5 gange den øvre normalgrænse (ULN) eller total bilirubin inden for den normale grænse og aspartat transaminase (AST) eller alanintransaminase (ALT) >1 og ≤3 ULN), sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Et begrænset antal patienter med moderat nedsat leverfunktion (grad 2, n=1; total bilirubin >1,5 til 3 gange ULN og enhver form for AST) og ingen patienter med svær nedsat leverfunktion (grad 3; total bilirubin >3 gange ULN og enhver form for AST) blev indskrevet i kliniske forsøg med toripalimab.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført studier til testning af toripalimabs carcinogenicitet eller genotoksicitet.

Der er ikke udført reproduktionsstudier med toripalimab for at evaluere dets effekt på reproduktion og fosterudvikling. En central funktion af PD-1/PD-L1-signalvejen er at bevare graviditeten ved at opretholde moderens immuntolerance over for fosteret. I musemodeller til undersøgelse af graviditet har blokade af PD-L1-signalering vist sig at forstyrre tolerancen over for fosteret og resultere i en stigning i fostertab.

Der er ikke udført fertilitetsstudier med toripalimab. I toksicitetsstudier af 4 ugers og 26 ugers varighed med gentagne doser hos cynomolgus-aber var der ingen skadelig eller betydningsfuld indvirkning på reproduktionsorganerne hos han- og hunaber. Disse dyr var sandsynligvis ikke kønsmodne.

6. KLINISKE OPLYSNINGER

6.1 Liste over hjælpestoffer

Citronsyremonohydrat
Mannitol
Polysorbat 80
Natriumchlorid
Natriumcitratdihydrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, undtagen dem der er nævnt i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaring

Uåbnet hætteglas

3 år.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet ved brug efter fortynding er påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C og ved 20 °C til 25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke bruges omgående, er opbevaringstider og -forhold under brug brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart type 1 hætteglas af borsilicat med en prop af chlorobutylgummi, der er forseglet med et aftageligt låg (aluminium) på 20 mm, som indeholder 6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hver karton indeholder ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring

- Opløsningen skal inspiceres visuelt for eventuelle partikler og misfarvning. Opløsningen er klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul. Hætteglasset skal bortskaffes, hvis der observeres synlige partikler.
- LOQTORZI skal fortyndes inden intravenøs indgivelse.
- Træk den nødvendige mængde LOQTORZI op og injicer langsomt i en infusionspose på 100 ml eller 250 ml, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Bland den fortyndede opløsning ved forsigtigt at vende op og ned. Må ikke rystes. Den endelige koncentration af den fortyndede opløsning skal være fra 1 mg/ml til 3 mg/ml.

Administration

- Den fortyndede opløsning skal indgives intravenøst ved hjælp af en infusionspumpe gennem et sterilt in-line-filter (med porestørrelsen 0,2 mikron eller 0,22 mikron).
- Første infusion: infunder i løbet af mindst 60 minutter.
- Efterfølgende infusioner: hvis der ikke opstod infusionsrelaterede reaktioner under den første infusion, kan de efterfølgende infusioner indgives i løbet af 30 minutter.
- Må ikke administreres sammen med andre lægemidler gennem den samme infusionsslange.
- Når LOQTORZI indgives samme dag som kemoterapi, skal det indgives før kemoterapien.

Al ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1853/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19-09-2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstilleren, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-listen), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP'en.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

I alle medlemslande, hvor LOQTORZI markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner, der forventes at ordinere og anvende LOQTORZI, har adgang til/får udleveret patientkortet.

Patientkortet skal indeholde følgende vigtige oplysninger:

- At behandling med LOQTORZI kan øge risikoen for:
 - Immunrelateret pneumonitis
 - Immunrelateret colitis
 - Immunrelateret hepatitis
 - Immunrelateret nefritis
 - Immunrelaterede endokrinopater
 - Immunrelaterede bivirkninger i huden
 - Andre immunrelaterede bivirkninger
- Tegn eller symptomer på sikkerhedsproblemer, og hvornår man skal søge hjælp hos en sundhedsudbyder (HCP).
- Kontaktoplysninger på lægen, der ordinerer LOQTORZI
- Vigtigheden af altid at have patientkortet på sig og at vise det ved alle besøg hos andre læger (f.eks. sundhedspersoner på skadestuen) end den ordinerende læge.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

LOQTORZI koncentrat til infusionsvæske, opløsning 240 mg toripalimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder 40 mg toripalimab.
Et hætteglas med 6 ml indeholder 240 mg toripalimab.

3 LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: citronsyremonohydrat, mannitol, polysorbat 80, natriumchlorid, natriumcitratdihydrat, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

240 mg/6 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Læs indlægssedlen for at se holdbarheden af den fortyndede medicin.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1853/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

LOQTORZI koncentrat til infusionsvæske, opløsning 240 mg
toripalimab
IV

2. ADMINISTRATION

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP Se udløbsdatoen på beholderens etiket. Registrer datoen og tidspunktet for åbning af hætteglasset til fortynding.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

240 mg/6 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

LOQTORZI koncentrat til infusionsvæske, opløsning 240 mg toripalimab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Det er vigtigt, at du har patientkortet med dig under behandlingen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger. Herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få LOQTORZI
3. Sådan skal du tage LOQTORZI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

LOQTORZI indeholder det aktive stof toripalimab, som er et monoklonalt antistof, en type protein, der er designet til at genkende og binde sig til et specifikt målstof i kroppen.

LOQTORZI anvendes hos voksne til behandling af:

- En type hoved- og halskræft kaldet nasopharyngeal kræft, der starter i den øverste del af halsen bag næsen og nær kraniets basis. Det anvendes, når kræften har spredt sig til andre dele af kroppen eller er kommet tilbage efter tidligere behandling og ikke kan fjernes ved operation.
- En type kræft i spiserøret, der kaldes planocellulære kræftknuder. Det anvendes, når kræften ikke kan fjernes ved operation, er kommet tilbage efter tidligere behandling eller har spredt sig til andre dele af kroppen.

LOQTORZI gives i kombination med anden kræftmedicin. Det er vigtigt, at du også læser indlægssedlen til disse lægemidler. Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om LOQTORZI eller disse andre lægemidler.

Det aktive stof i LOQTORZI, toripalimab, virker ved at binde sig til et målprotein kaldet PD-1 (programmed death-1 receptor). PD-1 kan slukke for aktiviteten af T-celler (en type hvide blodlegemer, der udgør en del af immunsystemet, kroppens naturlige forsvar), hvilket forhindrer dit immunsystem i at bekæmpe kræften. Ved at binde sig til PD-1 blokerer toripalimab dets virkning og forhindrer det i at slukke for dine T-celler. Det hjælper med til at øge deres aktivitet mod kræften.

2. Det skal du vide, før du begynder at få LOQTORZI

Du må ikke få LOQTORZI

- hvis du er allergisk over for toripalimab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (anført i pkt. 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, før du får LOQTORZI, hvis du:

- har en autoimmun sygdom (en tilstand, hvor kroppen angriber sine egne celler)
- har lungeproblemer eller vejrtrækningsproblemer (kaldet pneumonitis)
- har fået at vide, at kræften har spredt sig til hjernen
- har en aktiv virusinfektion i leveren, herunder hepatitis B (HBV) eller hepatitis C (HCV)
- har aktiv tuberkulose (TB)
- har hiv (human immundefekt virus)-infektion eller aids (erhvervet immundefekt syndrom)
- har leverskader
- har nyreskader
- hvis du har gennemgået en transplantation med et fast organ eller en knoglemarvstransplantation (stamceller), hvor der anvendes stamceller fra en donor (allogen transplantation)
- i øjeblikket tager medicin, der undertrykker immunsystemet. Det kan f.eks. være kortikosteroider såsom prednison.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du tale med din læge, før du får LOQTORZI.

Når du får LOQTORZI, kan du udvikle nogle alvorlige bivirkninger. Disse bivirkninger kan være livstruende og kan opstå når som helst under behandlingen eller endda efter, at din behandling er afsluttet. Du kan opleve mere end én bivirkning samtidig.

Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende tilstande:

- Lungebetændelse (pneumonitis), som kan omfatte symptomer på vejrtrækningsbesvær, brystmerter eller hoste.
- Betændelse i tyktarmen (colitis), som kan omfatte symptomer på diarré eller mere afføring end normalt, sort, tjæreholdig, klæbrig afføring eller afføring med blod eller slim, svære mavesmerter eller ømhed.
- Leverbetændelse (hepatitis), som kan omfatte symptomer som f.eks. kvalme eller opkastning, nedsat sultfølelse, smerter i højre side af maven, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, mørk urin eller blødning, eller du lettere får blå mærker end normalt.
- Betændelse i hormonkirtler (især skjoldbruskkirtlen, hypofysen og binyrerne), som kan omfatte symptomer som hurtig hjerterytme, vægttab, øget svedtendens, vægtøgning, hårtab, kuldefølelse, forstoppelse, dybere stemme, muskelsmerter, svimmelhed eller besvimelse, hovedpine, der ikke vil gå væk, eller usædvanlig hovedpine.
- Type 1-diabetes, herunder diabetisk ketoacidose (syre i blodet som følge af diabetes), som kan omfatte symptomer som at føle sig mere sulten eller tørstig end normalt, at skulle tisse oftere eller vægttab, at føle sig træt eller syg, mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed, din ånde lugter sødligt, en sødlig eller metallisk smag i munden eller din urin eller sved har en anderledes lugt.
- Betændelse i nyrerne (nefritis), som kan give symptomer i form af ændringer i mængden eller farven på din urin.
- Betændelse i huden, som kan omfatte symptomer på udslæt, kløe, blærer i huden, afskalning eller sår og/eller sår i munden eller i slimhinden i næsen, halsen eller kønsorganerne.
- Lungebetændelse (pneumonitis), som kan omfatte symptomer på vejrtrækningsbesvær, unormal hjerterytme, træthedsfølelse eller brystmerter.
- Betændelse i musklerne (myositis), som kan give symptomer på muskelsmerter eller muskelsvaghed.
- Betændelse i laget under det hvide i øjeæblet (uveitis), som kan medføre ændringer i synet.
- Betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis), som kan omfatte symptomer som f.eks. mavesmerter, kvalme og opkastninger.
- Blærebetændelse (cystitis), som kan omfatte symptomer på smertefuld vandladning og blod i urinen.

- Betændelse i leddene (arthritis/artralgi), som kan omfatte symptomer på smertefulde, røde eller hævede led eller permanent skade i leddene.
- Infusionsreaktioner, som kan omfatte symptomer som f.eks. feber, kulderystelser, kløe eller udslæt, kvalme og lavt blodtryk.
- Problemer med andre dele af kroppen (se pkt. 4 “Mulige bivirkninger”)

Din læge kan give dig andre lægemidler for at forhindre mere alvorlige komplikationer og reducere dine symptomer, udsætte den næste dosis LOQTORZI eller stoppe din behandling med LOQTORZI. Du skal være opmærksom på, at disse tegn og symptomer nogle gange er forsinkede og kan opstå uger eller måneder efter din sidste dosis. Inden behandlingen vil lægen undersøge din almene helbredstilstand. Du vil også få taget blodprøver i løbet af behandlingen.

Afstødning af solide organimplantater (som f.eks. nyrer, lunger, hjerte eller levertransplantat) hos patienter, som har fået sådanne transplantationer, eller som har oplevet disse komplikationer, herunder graft-versus-host-sygdom (GVHD), hos personer, som har fået transplantation med knoglemarv (stamceller), hvor der bruges stamceller fra en donor (allogen) kan forekomme under anvendelsen af LOQTORZI. Disse komplikationer kan være alvorlige og dødelige. Disse komplikationer kan forekomme, hvis du har fået denne form for transplantation, eller hvis du får en sådan transplantation i fremtiden. Din læge vil overvåge dig for tegn og symptomer på disse komplikationer, som kan omfatte hududslæt, leverbetændelse, mavesmerter eller diarré.

Børn og unge

LOQTORZI bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, eftersom det ikke er blevet undersøgt hos patienter under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med LOQTORZI

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken:

- Hvis du tager medicin, der undertrykker immunsystemet, f.eks. kortikosteroider (såsom prednison). Denne medicin kan påvirke virkningen af LOQTORZI. Når du er i behandling med LOQTORZI, kan din læge imidlertid give dig kortikosteroider for at dæmpe de bivirkninger, du kan få af LOQTORZI. Du kan også få kortikosteroider, før du får LOQTORZI i kombination med kemoterapi, for at forebygge og/eller behandle kvalme, opkastning og andre bivirkninger forårsaget af kemoterapi.
- Hvis du tager, for nylig har taget eller eventuelt tager anden medicin. Du må ikke tage anden medicin under behandlingen uden først at tale med lægen.

Graviditet

- Du må ikke få LOQTORZI hvis du er gravid, medmindre lægen specifikt anbefaler det.
- Hvis du er gravid, tror du er gravid eller planlægger at få et barn, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.
- LOQTORZI kan skade det ufødte barn eller øge risikoen for, at det dør.
- Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du anvende sikker prævention, mens du bliver behandlet med LOQTORZI og i mindst 4 måneder efter din sidste dosis.

Amning

- Hvis du ammer, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.
- Du må ikke amme under behandlingen og indtil 4 måneder efter den sidste dosis LOQTORZI.
- Det vides ikke, om LOQTORZI udskilles i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

LOQTORZI påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da svimmelhed og træthed kan være mulige bivirkninger. Undlad at føre motorkøretøj og betjene maskiner, medmindre du er sikker på, at du har det godt.

LOQTORZI indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis og er således i det væsentlige natriumfrit. Før du får LOQTORZI, blandes det imidlertid med en opløsning, der indeholder natrium. Tal med din læge, hvis du får en saltfattig diæt.

3. Sådan skal du tage LOQTORZI

Du får LOQTORZI på et hospital under tilsyn af en læge med erfaring i behandling af kræft.

Den anbefalede dosis er 240 mg hver 3. uge. Lægen vil give dig LOQTORZI som en infusion i en vene (drop). Første gang tager infusionen ca. 60 minutter. Dette kan nedsættes til ca. 30 minutter for efterfølgende doser.

Lægen beslutter, hvor mange behandlinger du har brug for.

LOQTORZI gives i kombination med anden kræftmedicin. Du får først LOQTORZI, som efterfølges af den anden medicin.

Hvis du glemmer en aftale, hvor du skal modtage LOQTORZI

Kontakt omgående lægen eller hospitalet for at få en ny aftale. Det er meget vigtigt, at du ikke springer en dosis af dette lægemiddel over.

Hvis du holder op med at få LOQTORZI

Hvis du stopper behandlingen, kan virkningen af medicinen ophøre. Du må ikke stoppe behandlingen med LOQTORZI, medmindre du har aftalt det med lægen.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide om brugen af dette lægemiddel.

Patientkort

Vigtige oplysninger i denne indlægsseddel kan findes i patientkortet, som du har fået udleveret af din læge. Det er vigtigt, at du har patientkortet med dig, og at du viser det til din partner eller dine omsorgsgivere.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger, der kan resultere i hospitalsindlæggelse eller død, er anført nedenfor efter hyppighed.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Lungebetændelse (pneumonitis)
- En betændelseslignende reaktion i huden (immunrelaterede hudreaktioner)
- Leverbetændelse (hepatitis)
- En betændelseslignende reaktion i hjertemusklen (myokarditis)
- Betændelse i musklerne (myositis)
- En betændelseslignende reaktion i tyktarmen (colitis)
- En betændelseslignende reaktion i binyrerne (adrenal insufficiens)
- Nyrebetændelse (nefritis)
- Nedsat antal blodlegemer (immunmedieret trombocytopeni)
- Betændelse i skjoldbruskkirtlen (hyperthyreose/thyroiditis)
- Betændelse i skjoldbruskkirtlen (hypothyreose)
- En betændelseslignende reaktion i de insulinproducerende celler (diabetes mellitus/hyperglykæmi)
- En betændelseslignende reaktion i hypofyse-kirtlen (hypofysitis)
- Infusionsreaktioner

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis)
- Blærebetændelse (cystitis)
- Ledbetændelse (arthritis/artralgi)

Problemer i andre dele af kroppen/andre immunrelaterede bivirkninger (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de tilgængelige data for toripalimab, men de er blevet rapporteret for denne klasse af lægemidler)

- Hjernebetændelse (encephalitis), som kan give symptomer såsom forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller anfald
- Myasthenisk syndrom, en tilstand, hvor musklerne bliver svage, og træthed i musklerne opstår hurtigt
- Nervebetændelse, herunder Guillain Barrés syndrom: symptomerne kan omfatte svaghed i arm- og benmuskler eller ansigtsmuskler, dobbeltsyn og prikken i hænder og fødder
- Rhabdomyolyse, symptomerne kan omfatte stivhed i muskler og led, muskelspasmer
- Afstødelse af et implanteret organ
- Betændelse i øjets midterste lag (uveitis)

Hvis du oplever nogen af disse alvorlige bivirkninger, skal du straks søge lægehjælp eller kontakte din sundhedsudbyder.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret i kliniske studier med toripalimab:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Nedsat appetit
- Vægttab
- Træthed (træthedsfølelse)
- Feber (pyreksi)
- Hoste
- Mavesmerter (smerter i abdomen)
- Smerter
- Kvalme (følelse af utilpashed)
- Opkastning
- Diarré/colitis (betændelse i tyktarmen)
- Forstoppelse
- Nerveskader (neuropati)
- Lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- Lavt niveau af blodplader, komponenter, der hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni)
- Lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni)
- Lavt niveau af neutrofile, en type hvide blodlegemer (neutropeni)
- Infektion i de øvre luftveje (infektion i næse og hals)
- Lavt niveau af natrium i blodet (hyponatriæmi)
- Lavt niveau af proteiner i blodet (hypoproteinæmi)
- Lavt niveau af kalium i blodet, som kan forårsage svaghed, muskelkramper, prikken og hjerterytmeforstyrrelser (hypokaliæmi)
- Højt niveau af glukose i blodet (hyperglykæmi)
- Højt niveau af urinsyre i blodet, et biprodukt fra stofskiftet (hyperurikæmi)
- Højt niveau af bilirubin i blodet, et nedbrydningsprodukt fra røde blodlegemer, som kan forårsage gulfarvning af hud og øjne (hyperbilirubinæmi)
- Øget protein i urinen (proteinuri)
- Blod i urinen (hæmaturi)
- Udslæt, herunder betændelse i huden, kløe, blærer i huden, afskalning eller sår, aknelignende hudproblemer

- Kløe (pruritus)
- Smerter
- Smerter i muskler og knogler (muskuloskeletale smerter)
- Underaktiv skjoldbruskkirtel som forårsager træthed, vægtøgning og hud- og hårforandringer (hypothyreose)
- Unormalt eller uregelmæssigt hjerteslag (arytmi)
- Unormale prøveresultater for leverfunktion
- Unormale prøveresultater for skjoldbruskkirtelfunktion
- Unormale prøveresultater for lipidniveauet i blodet
- Unormale prøveresultater ved urinanalyse

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Opkastning; oppustethed og udspilet mave; sure opstød; blod i afføringen;
- nedsat bevægelse af tarmindehold eller forstoppelse i tarmen
- Sår eller brændende fornemmelse i mund, tandkød, hals eller spiserør; mundtørhed; tandpine
- Overaktiv skjoldbruskkirtel;
- kulderystelser; influenzalignende sygdom
- Smerter (i muskler, knogler, lymfeknuder, bryst)
- Øjenlidelse (tørt eller kløende øje, grå stær)
- Nyreskader
- Åndenød; betændelselignende tilstand i lungerne, væske omkring lungerne; næseblod, du hoster blod op, tilstoppelse eller irritation af de øvre luftveje
- Fald i antallet af blodplader (det er lettere at få blå mærker eller blødninger)
- Søvnbesvær; humørændringer
- Nattesved, øget svedafsondring
- Nervebetændelse, der forårsager følelsesløshed, svaghed, prikkende eller brændende smerter; hovedpine; svimmelhed
- Lungeinfektion, urinvejsinfektion, infektion, øreinfektion, svampeinfektion i munden, herpesvirusinfektion
- Pletvis ændring af hudfarven (herunder tab af pigmentering, vitiligo), hårtab, tør hud, ændringer i hårfarven, øget følsomhed over for sollys, hudafskalning eller sår
- Muskelsvaghed
- Leverbetændelse
- Højt eller lavt blodtryk; blodpropper; kræftsmarter
- Ørelidelse, øresmerter, ringen i øret; høretab; sløret syn
- Lungeinfektion, infektion i de øvre luftveje, urinvejsinfektion

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Betændelse i maven
- Betændelse i bugspytkirtlen
- Type 1-diabetes, herunder diabetisk ketoacidose
- Muskelsmerter
- Temperaturintolerance, tørst
- Åndedrætsbesvær, hvæsende vejrtrækning, hæshed
- Tilstoppede bihuler, unormal lyd under tale
- Reaktioner i forbindelse med infusion af medicinen
- Ændring i smagssansen; døsighed; taleforstyrrelse
- Konjunktivitis, gingivitis, infektioner i hud og subkutan væv
- Ledbetændelse; udposning på diskus; muskelspasmer
- Leversmerter, betændelse i galdeblæren
- Nedsat udskillelse af hormoner, der produceres af binyrerne; betændelse i hypofysen, der findes ved hjernens basis; betændelse i skjoldbruskkirtlen
- Væskeophobning omkring hjertet; betændelselignende reaktion i hjertemusklen; skader i hjertemusklen

- Tumorbldning, tumorruptur
- Odem i knsorganer, skrotal odem
- Ojenbetndelse (med smerter og rdme), problemer med at koordinere ojenbevlgelser; hvelse af synsnerven
- Allergisk reaktion

Sjlden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Luft i tarmvæggen, tab af følelsessans i munden, hævet eller misfarvet tunge
- Betændelse i hinderne, der omgiver lungerne; øget spytksekretion
- Fortykkelse af stemmebåndene
- Divertikulitis
- Betændelseslignende tilstand i huden (fortykket, undertiden skællende hudvækst; kronisk kløe eller skældannelse; smerter i huden)
- Betændelseslignende tilstand i musklerne, som kan omfatte muskelsmerter eller -svaghed (myositis) og kan være forbundet med udslæt (dermatomyositis)
- Betændelseslignende tilstand i fedtlaget under huden, blå mærker på huden
- Overaktiv skjoldbruskkirtel; nedsat aktivitet i hypofysekkirtlen
- Lammelse i ekstremiteterne, opmærksomhedsforstyrrelse
- Udposning på aorta
- Unormal menstruation
- Udflåd eller kløe eller smerter i huden omkring skeden
- Høretab; tab af balance
- Hvelse, kløende øjenlåg; langsynethed
- Infektion

Kontakt din sundhedsudbyder, hvis du oplever nogen af de bivirkninger, der er nævnt ovenfor.

Ændring i prøveresultater

LOQTORZI givet alene eller i kombination kan forårsage ændringer i prøveresultaterne, der udføres af din læge. Disse omfatter:

- Unormale prøveresultater for leverfunktionen (herunder øgede mængder af leverenzymerne aspartataminotransferase, alaninaminotransferase, gamma-glutamyltransferase eller alkalisk fosfatase i blodet)
- Unormale prøveresultater for nyrefunktionen (øget mængde kreatinin eller andre nedbrydningsprodukter, urinsyre, urinstof i blodet; stigning i antallet af celler eller mængden af protein i urinen, unormal mængde nedbrydningsprodukter i urinen)
- Øget mængde af enzymet, der nedbryder fedtstoffer, og af enzymet, der nedbryder stivelse
- Nedsat mængde kalium, calcium, natrium, magnesium, klorid, fosfat og protein i blodet
- Øget mængde calcium, kalium, magnesium, natrium eller fosfat i blodet
- Øget niveau af muskelenzymer i blodet
- Unormale prøveresultater for skjoldbruskkirtelfunktionen; positiv for antistoffer mod skjoldbruskkirtlen; øget vægt
- Unormalt lipid og unormalt protein i blodet
- Ændringer i blodets syre-base-balance
- Nedsat antal af mere end én type blodlegemer (hvide blodlegemer, røde blodlegemer, blodplader)
- Øget antal hvide blodlegemer, neutrofile; unormal eosinofiltælling, forhøjet blodpladetælling;
- Forhøjet eller nedsat indhold af hormoner fra de endokrine kirtler
- Unormale prøveresultater ved hjerteundersøgelse

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til

Lægemedelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Du får LOQTORZI på et hospital eller en klinik, og sundhedspersonerne vil være ansvarlige for dets opbevaring.

Hvis du modtager en karton med LOQTORZI, skal den opbevares på følgende måde:

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
- Hvis den fortyndede opløsning ikke bruges omgående, kan den opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 8 timer eller ved 2 °C to 8 °C i op til 24 timer fra fortyndingstidspunktet til afslutningen af indgivelsen.
- Må ikke anvendes, hvis lægemidlet indeholder synlige partikler.
- Eventuelle rester af lægemidlet må ikke gemmes til senere brug. Al ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav. Disse foranstaltninger vil hjælpe med at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

LOQTORZI indeholder

- Det aktive stof er toripalimab.

Et hætteglas med 6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 240 mg toripalimab.

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 40 mg toripalimab.

- De andre indholdsstoffer er citronsyremonohydrat, mannitol, polysorbat 80, natriumchlorid, natriumcitratdihydrat (pkt. 2 “LOQTORZI indeholder natrium”) vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

LOQTORZI leveres som en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, der kan indeholde få synlige partikler.

Det kan fås i æsker med ét hætteglas, som indeholder 6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret i

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Klargøring

- Opløsningen skal inspiceres visuelt for eventuelle partikler og misfarvning. Opløsningen er klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul. Hætteglasset skal bortskaffes, hvis der observeres synlige partikler.
- LOQTORZI skal fortyndes inden intravenøs indgivelse.
- Træk den nødvendige mængde LOQTORZI op og injicer langsomt i en infusionspose på 100 ml eller 250 ml, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Bland den fortyndede opløsning ved forsigtigt at vende op og ned. Må ikke rystes. Den endelige koncentration af den fortyndede opløsning skal være fra 1 mg/ml til 3 mg/ml.

Administration

- Den fortyndede opløsning skal indgives intravenøst ved hjælp af en infusionspumpe gennem et sterilt in-line-filter (med porestørrelsen 0,2 mikron eller 0,22 mikron).
- Første infusion: infunder i løbet af mindst 60 minutter.
- Efterfølgende infusioner: hvis der ikke opstod infusionsrelaterede reaktioner under den første infusion, kan de efterfølgende infusioner indgives i løbet af 30 minutter.
- Må ikke administreres sammen med andre lægemidler gennem den samme infusionsslange.
- Når LOQTORZI indgives samme dag som kemoterapi, skal det indgives før kemoterapien.

Al ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.