

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LOQTORZI 240 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 240 mg τοριπαλιμάμπης.

Κάθε mL πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 40 mg τοριπαλιμάμπης.

Η τοριπαλιμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4), που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα ουσιαστικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων. Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος έχει pH 5,5-6,5 και ωσμωγραμμομοριακότητα 260-340 mOsmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το LOQTORZI, σε συνδυασμό με σισπλατίνη και γεμισιταβίνη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον, μη επιδεχόμενο χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία, ή μεταστατικό ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα.

Το LOQTORZI, σε συνδυασμό με σισπλατίνη και πακλιταξέλη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με ανεγχείρητο προχωρημένο, υποτροπιάζον ή μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Δοσολογία

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του LOQTORZI είναι 240 mg κάθε 3 εβδομάδες (Q3W) ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 60 λεπτών για την πρώτη έγχυση. Εάν δεν παρουσιαστούν σημαντικές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, η χορήγηση των επακόλουθων εγχύσεων μπορεί να χορηγηθεί σε διάρκεια 30 λεπτών.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου, μη αποδεκτή τοξικότητα ή για μέγιστη διάρκεια 24 μηνών.

Τροποποιήσεις της δόσης

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) των άλλων προϊόντων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το LOQTORZI.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις θεραπείας για το LOQTORZI

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα ¹	Τροποποίηση δόσης
Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες		
Πνευμονίτιδα	Βαθμός 2	Προσωρινή διακοπή ²
	Βαθμός 3 ή 4	Οριστική διακοπή
Διάρροια/κολίτιδα	Βαθμός 2 ή 3	Προσωρινή διακοπή ²
	Βαθμός 4	Οριστική διακοπή
Ηπατίτιδα	Η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)/ αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξάνεται σε περισσότερο από 3 και έως και 5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ή Η ολική χολερυθρίνη αυξάνεται σε περισσότερο από 1,5 και έως και 3 φορές το ULN	Προσωρινή διακοπή ²
	Η AST ή η ALT αυξάνεται σε περισσότερο από 5 φορές το ULN ή Η ολική χολερυθρίνη αυξάνεται σε περισσότερο από 3 φορές το ULN	Οριστική διακοπή
Ενδοκρινοπάθειες	Επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή υποφυσίτιδα Βαθμού 2-4	Προσωρινή διακοπή έως ότου επιτευχθεί κλινική σταθερότητα με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ²
	Υπερθυρεοειδισμός ή θυρεοειδίτιδα Βαθμού 3 ή 4	Προσωρινή διακοπή έως ότου επιτευχθεί κλινική σταθερότητα με κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση
	Σακχαρώδης διαβήτης Βαθμού 3-4	Προσωρινή διακοπή έως ότου επιτευχθεί κλινική σταθερότητα με αντι-υπεργλυκαιμική θεραπεία (ινσουλινοθεραπεία)
	Υποθυρεοειδισμός Βαθμού 1-4	Αντιμετώπιση με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης χωρίς διακοπή της τοριπαλιμάμπης
Νεφρίτιδα με νεφρική δυσλειτουργία	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Βαθμού 2-3	Προσωρινή διακοπή ²
	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Βαθμού 4	Οριστική διακοπή

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα ¹	Τροποποίηση δόσης
Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες		
Αποφολιδωτικές δερματολογικές παθήσεις	Πιθανολογούμενο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) ή φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)	Προσωρινή διακοπή ²
	Επιβεβαιωμένο SJS, TEN ή DRESS	Οριστική διακοπή
Μυοκαρδίτιδα	Βαθμός 2, 3 ή 4	Οριστική διακοπή
Μυοσίτιδα	Βαθμός 2-3	Προσωρινή ή οριστική διακοπή ανάλογα με τη σοβαρότητα ²
	Βαθμός 4	Οριστική διακοπή
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων νευρολογικών τοξικοτήτων, παγκρεατίτιδας, ιρίτιδας, ραγοειδίτιδας, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό κυστίτιδας και σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό φλεγμονώδους αρθρίτιδας)	Βαθμός 2-3	Προσωρινή ή οριστική διακοπή ανάλογα με τον τύπο και τη σοβαρότητα ²
	Βαθμός 4	Οριστική διακοπή
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις		
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Βαθμός 1 ή 2	Διακοπή ή επιβράδυνση του ρυθμού έγχυσης
	Βαθμός 3 ή 4	Διακοπή έγχυσης. Οριστική διακοπή

¹ Με βάση τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI) των ΗΠΑ έκδοση 5.0

² Συνέχιση του LOQTORZI σε ασθενείς με υποχώρηση σε Βαθμό 0-1 μετά τη σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Οριστική διακοπή εάν δεν επιτευχθεί Βαθμός μικρότερος του 1 εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη των στεροειδών ή δεν είναι δυνατή η μείωση της πρεδνιζόνης σε 10 mg ανά ημέρα ή λιγότερο (ή ισοδύναμο) εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη των στεροειδών, ή για ενδοκρινοπάθειες που δεν μπορούν να σταθεροποιηθούν κλινικά με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Κάρτα ασθενούς

Όλοι οι ιατροί που συνταγογραφούν το LOQTORZI θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς σχετικά με την κάρτα ασθενούς, εξηγώντας τους τι πρέπει να κάνουν σε περίπτωση που παρουσιάσουν κάποιο σύμπτωμα σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας. Ο ιατρός θα παρέχει την κάρτα ασθενούς σε κάθε ασθενή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία για δοσολογικές συστάσεις (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία για δοσολογικές συστάσεις (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LOQTORZI σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το LOQTORZI προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση και πρέπει να χορηγείται μέσω έγχυσης. Η χορήγηση της πρώτης έγχυσης θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 60 λεπτών χρησιμοποιώντας αντλία έγχυσης με φίλτρο σε σειρά (μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα ή 0,22 μικρόμετρα). Εάν δεν παρουσιαστούν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, η χορήγηση των επακόλουθων εγχύσεων μπορεί να χορηγηθεί σε διάρκεια 30 λεπτών.

Όταν χορηγείται την ίδια ημέρα με τη χημειοθεραπεία, το LOQTORZI θα πρέπει να χορηγείται πριν από τη χημειοθεραπεία μέσω διαφορετικής ενδοφλέβιας γραμμής.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να είναι σοβαρές ή θανατηφόρες, μπορούν να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντισώματα που αποκλείουν το μονοπάτι της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 / του συνδέτη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1/PD-L1) συμπεριλαμβανομένης της τοριπαλιμάμπης. Παρόλο που οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντισώματα που αποκλείουν τα PD-1/PD-L1, τα συμπτώματα μπορούν επίσης να εκδηλωθούν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε όργανο ή ιστό και μπορεί να επηρεάσουν ταυτόχρονα περισσότερα από ένα συστήματα του οργανισμού. Οι σημαντικές σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε αυτήν την παράγραφο δεν περιλαμβάνουν όλες τις πιθανές σοβαρές και θανατηφόρες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιδράσεις.

Η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών είναι σημαντική προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφαλής χρήση των αντισωμάτων που αποκλείουν τα PD-1/PD-L1. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα και σημεία σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι βιοχημικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών ενζύμων, της κρεατινίνης και της λειτουργίας του θυρεοειδούς,

θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την αρχική αξιολόγηση και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περιπτώσεις πιθανολογούμενων σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών, θα πρέπει να ξεκινά η διενέργεια εξετάσεων για να αποκλειστούν οι εναλλακτικές αιτιολογίες, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης. Η ιατρική αντιμετώπιση θα πρέπει να ξεκινά αμέσως, συμπεριλαμβανομένης της διαβούλευσης με ιατρούς άλλων ειδικοτήτων κατά περίπτωση.

Η τοριπαλιμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά ή οριστικά ανάλογα με τον τύπο και τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν η θεραπεία με τοριπαλιμάμπη πρέπει να διακοπεί προσωρινά ή οριστικά, θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο) έως ότου επιτευχθεί βελτίωση σε Βαθμό 1 ή μικρότερο. Εάν πιθανολογείται μυοκαρδίτιδα, θα πρέπει να ξεκινά η χορήγηση υψηλής δόσης στεροειδών (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη 1 g/ημέρα ενδοφλεβίως για 3-5 ημέρες). Μετά τη βελτίωση σε Βαθμό 1 ή μικρότερο, θα πρέπει να ξεκινά η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών σε ασθενείς των οποίων οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ελέγχονται με θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για ενδοκρινοπάθειες θα πρέπει να εφαρμόζεται, όπως απαιτείται.

Η θεραπεία με τοριπαλιμάμπη μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση τοριπαλιμάμπης εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια επανέλθει σε Βαθμό ≤ 1 και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα.

Η θεραπεία με τοριπαλιμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 η οποία επανεμφανίζεται και για οποιαδήποτε τοξικότητα από σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 4, με εξαίρεση τις ενδοκρινοπάθειες οι οποίες ελέγχονται με ορμόνες υποκατάστασης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της τοξικότητας για τις ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες δεν απαιτούν απαραίτητα συστηματικά στεροειδή (π.χ. ενδοκρινοπάθειες και δερματικές αντιδράσεις) αναλύονται παρακάτω.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Η τοριπαλιμάμπη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Η πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με ακτινογραφική απεικόνιση, ενώ θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Η διαχείριση των ασθενών θα πρέπει να συνίσταται σε τροποποιήσεις της θεραπείας με τοριπαλιμάμπη και σε χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2 και οδηγίες για τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή στην παράγραφο 4.4 παραπάνω).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Η τοριπαλιμάμπη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με διάρροια (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας και η διαχείριση των ασθενών θα πρέπει να συνίσταται σε τροποποιήσεις της θεραπείας με τοριπαλιμάμπη και σε χορήγηση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων και κορτικοστεροειδών, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2 και οδηγίες για τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή στην παράγραφο 4.4 παραπάνω). Σε περιπτώσεις κολίτιδας ανθεκτικής στα κορτικοστεροειδή, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επανάλληψης των εξετάσεων για λοιμώδη νόσο προκειμένου να αποκλειστούν εναλλακτικές αιτιολογίες. Λοίμωξη/επανενεργοποίηση λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)/ έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή, σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα που λαμβάνουν άλλα αντισώματα που αποκλείουν τα PD-1/PD-L1.

Ηπατοτοξικότητα και σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Η τοριπαλιμάμπη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αλλαγές στην ηπατική λειτουργία περιοδικά και όπως ενδείκνυται βάσει κλινικής αξιολόγησης. Η διαχείριση των ασθενών θα πρέπει να συνίσταται σε

τροποποιήσεις της θεραπείας με τοριπαλιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.2) και σε χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. οδηγίες για τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή στην παράγραφο 4.4 παραπάνω).

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές παθήσεις

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Η τοριπαλιμάμπη μπορεί να προκαλέσει πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Για επινεφριδιακή ανεπάρκεια Βαθμού 2-4, η τοριπαλιμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά έως ότου ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός με φυσιολογική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (βλ. παράγραφο 4.2).

Υποφυσίτιδα

Η τοριπαλιμάμπη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό υποφυσίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Η υποφυσίτιδα μπορεί να παρουσιαστεί με οξεία συμπτώματα που σχετίζονται με μαζικές επιδράσεις όπως κεφαλαλγία, φωτοφοβία ή διαταραχή του οπτικού πεδίου. Η υποφυσίτιδα μπορεί να προκαλέσει υποϋποφυσισμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υποφυσίτιδας. Για υποφυσίτιδα Βαθμού 2-4, η τοριπαλιμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά έως ότου ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός με φυσιολογική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαταραχές του θυρεοειδούς αδένος

Η τοριπαλιμάμπη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό διαταραχές του θυρεοειδούς αδένος (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς αδένος πριν από τη θεραπεία και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και όπως ενδείκνυται βάσει κλινικής αξιολόγησης.

Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης χωρίς διακοπή της τοριπαλιμάμπης και χωρίς κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2). Η θυρεοειδίτιδα μπορεί να παρουσιαστεί με ή χωρίς ταυτόχρονη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς αδένος. Η θυρεοειδίτιδα και ο υπερθυρεοειδισμός μπορούν να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά, γεγονός που μπορεί να περιλαμβάνει καταστολή του θυρεοειδούς ή/και θεραπεία με κορτικοστεροειδή για την οξεία θυρεοειδίτιδα. Η τοριπαλιμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά για θυρεοειδίτιδα ή υπερθυρεοειδισμό Βαθμού ≥ 3 έως ότου ελεγχθεί με ιατρική αντιμετώπιση και ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υποθυρεοειδισμό ο οποίος μπορεί να ακολουθήσει τον υπερθυρεοειδισμό ή τη θυρεοειδίτιδα. Η λειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να παρακολουθούνται για να διασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, ο οποίος μπορεί να παρουσιαστεί με διαβητική κετοξέωση

Η τοριπαλιμάμπη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενο με το ανοσοποιητικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπεργλυκαιμία ή άλλα σημεία και συμπτώματα διαβήτη. Η θεραπεία με ινσουλίνη θα πρέπει να ξεκινά για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 όπως ενδείκνυται κλινικά και η τοριπαλιμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία Βαθμού ≥ 3 . Η θεραπεία με τοριπαλιμάμπη μπορεί να συνεχιστεί όταν ο διαβήτης τεθεί υπό έλεγχο με ιατρική αντιμετώπιση, όπως θεραπεία με ινσουλίνη, και ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός (βλ. παράγραφο 4.2).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα

Η τοριπαλιμάμπη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αλλαγές στη νεφρική λειτουργία, ενώ θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η θεραπεία με τοριπαλιμάμπη θα πρέπει να τροποποιείται (βλ. παράγραφο 4.2) και να ξεκινά η χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. οδηγίες για τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή στην παράγραφο 4.4 παραπάνω).

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η τοριπαλιμάμπη μπορεί να προκαλέσει εξάνθημα ή δερματίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό (βλ. παράγραφο 4.8). Αποφολιδωτική δερματίτιδα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αντισώματα που αποκλείουν τα PD-1/PD-L1.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες και η διαχείριση των ασθενών θα πρέπει να συνίσταται σε τροποποιήσεις της θεραπείας με τοριπαλιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.2) και σε χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. οδηγίες για τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή στην παράγραφο 4.4 παραπάνω).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα

Η τοριπαλιμάμπη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοκαρδίτιδας. Εάν πιθανολογείται μυοκαρδίτιδα, θα πρέπει να ξεκινά αμέσως η χορήγηση υψηλής δόσης στεροειδών και καρδιολογική διαβούλευση με διαγνωστικές εξετάσεις σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Η διαχείριση των ασθενών θα πρέπει να συνίσταται σε τροποποιήσεις της θεραπείας με τοριπαλιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.2) και σε χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. οδηγίες για τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή στην παράγραφο 4.4 παραπάνω). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσθήκης ανοσοκατασταλτικών εάν το συμβάν δεν βελτιωθεί εντός 48 ωρών μετά την έναρξη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοσίτιδα

Η τοριπαλιμάμπη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοσίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοσίτιδας. Για πιθανολογούμενη μυοσίτιδα, θα πρέπει να παρακολουθείται η αλδολάση και η κινάση κρεατίνης με διαδοχικές μετρήσεις και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διαγνωστικών εξετάσεων σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Η διαχείριση των ασθενών θα πρέπει να συνίσταται σε τροποποιήσεις της θεραπείας με τοριπαλιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.2) και σε χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. οδηγίες για τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή στην παράγραφο 4.4 παραπάνω).

Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεδομένου του μηχανισμού δράσης της τοριπαλιμάμπης, ενδέχεται να εμφανιστούν και άλλες πιθανές σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων δυνητικά σοβαρών συμβάντων [π.χ. εγκεφαλίτιδα, απομυελινωτική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain-Barré), μυασθενικό σύνδρομο, σαρκοείδωση, αγγειίτιδα, ραβδομυόλυση]. Οι κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε λιγότερο από το 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοριπαλιμάμπη στις κλινικές μελέτες περιλαμβάνουν παγκρεατίτιδα, ιρίτιδα, ραγοειδίτιδα, σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό φλεγμονώδη αρθρίτιδα και σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κυστίτιδα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών και η διαχείριση των ασθενών θα πρέπει να συνίσταται σε τροποποιήσεις της θεραπείας με τοριπαλιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.2) και σε χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. οδηγίες για τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή στην παράγραφο 4.4 παραπάνω).

Σχετιζόμενες με μεταμόσχευση ανεπιθύμητες ενέργειες

Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς PD-1. Η θεραπεία με τοριπαλιμάμπη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης σε λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος της θεραπείας με τοριπαλιμάμπη έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης οργάνου.

Θανατηφόρες και άλλες σοβαρές επιπλοκές μπορούν να εμφανιστούν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT) πριν ή μετά τη θεραπεία με αντισώματα που αποκλείει τα PD-1/PD-L1. Οι σχετιζόμενες με μεταμόσχευση επιπλοκές περιλαμβάνουν υπεροξεία νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD), οξεία GVHD, χρόνια GVHD, φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια μετά από σχήμα προετοιμασίας μειωμένης έντασης και εμπύρετο

σύνδρομο που απαιτεί στεροειδή χωρίς προσδιορισμένη λοιμώδη αιτία. Αυτές οι επιπλοκές μπορούν να εμφανιστούν παρά την ενδιάμεση θεραπεία μεταξύ του αποκλεισμού των PD-1/PD-L1 και της αλλογενούς HSCT. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις σχετιζόμενων με μεταμόσχευση επιπλοκών και η παρέμβαση θα πρέπει να είναι άμεση. Πρέπει να εξετάζεται το όφελος έναντι των κινδύνων της θεραπείας με αντίσωμα που αποκλείει τα PD-1/PD-L1 πριν ή μετά από μια αλλογενή HSCT.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Η τοριπαλιμάμπη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Η διαχείριση των ασθενών θα πρέπει να συνίσταται σε τροποποιήσεις της θεραπείας με τοριπαλιμάμπη και υποστηρικτική φροντίδα, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2). Για ασθενείς με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προκαταρκτικής αγωγής με αντιπυρετικά και αντιισταμινικά για τον περιορισμό του κινδύνου επακόλουθων αντιδράσεων λόγω της έγχυσης.

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες

Οι ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (ενεργό φυματίωση, ή ηπατίτιδα Β ή C, ή λοίμωξη από HIV), σε κατάσταση ανοσοκαταστολής (συστηματικά κορτικοστεροειδή > 10 mg ημερησίως πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο εντός 2 εβδομάδων από την τυχαιοποίηση), με ενεργές συστηματικές αυτοάνοσες νόσους (εκτός από ελεγχόμενο υποθυρεοειδισμό ή σακχαρώδη διαβήτη), με ενεργές ή μη αντιμετωπισθείσες μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, με κατάσταση απόδοσης (KA) κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 ή με ιστορικό διάμεσης πνευμονοπάθειας δεν ήταν επιλέξιμοι για ένταξη στις κλινικές μελέτες με τοριπαλιμάμπη. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ελλείψει δεδομένων, η τοριπαλιμάμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ του οφέλους και των κινδύνων για τον ασθενή.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δοσολογική μονάδα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων. Δεδομένου ότι η τοριπαλιμάμπη απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω του καταβολισμού, δεν αναμένονται μεταβολικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Η τοριπαλιμάμπη δεν είναι υπόστρωμα για το κυτόχρωμα P450 ή για μεταφορείς δραστικών ουσιών. Η τοριπαλιμάμπη δεν είναι κυτταροκίνη και είναι απίθανο να είναι ρυθμιστής κυτταροκινών. Επιπλέον, δεν αναμένεται φαρμακοκινητική (ΦΚ) αλληλεπίδραση της τοριπαλιμάμπης με μικρομοριακές δραστικές ουσίες. Δεν υπάρχουν ενδείξεις αλληλεπίδρασης μεσολαβούμενης από τη μη ειδική κάθαρση της λυσοσωμικής αποδόμησης για τα αντισώματα.

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών πριν από την έναρξη της τοριπαλιμάμπης θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της πιθανότητας παρεμπόδισης της φαρμακοδυναμικής δράσης και της αποτελεσματικότητας της τοριπαλιμάμπης. Ωστόσο, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετά την έναρξη της τοριπαλιμάμπης για την αντιμετώπιση σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4). Κορτικοστεροειδή μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως προκαταρκτική αγωγή, όταν η τοριπαλιμάμπη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ως αντιμεμετική προφύλαξη ή/και για τον μετριασμό των σχετιζόμενων με τη χημειοθεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοριπαλιμάμπη και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση τοριπαλιμάμπης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τοριπαλιμάμπης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν έχουν διενεργηθεί με την τοριπαλιμάμπη. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η αναστολή του μονοπατιού των PD-1/PD-L1 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό απόρριψης του αναπτυσσόμενου εμβρύου και να έχει ως αποτέλεσμα εμβρυϊκό θάνατο (βλ. παράγραφο 5.3). Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4) διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα. Επομένως, η τοριπαλιμάμπη μπορεί δυνητικά να μεταδοθεί από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Η τοριπαλιμάμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν το κλινικό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τοριπαλιμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Είναι γνωστό ότι τα αντισώματα (συμπεριλαμβανομένης της IgG4) απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για το νεογνό/βρέφος που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με τοριπαλιμάμπη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Εάν μια γυναίκα επιλέξει να υποβληθεί σε θεραπεία με τοριπαλιμάμπη, θα πρέπει να λάβει οδηγία να μην θηλάζει για όσο διάστημα λαμβάνει τοριπαλιμάμπη και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση τοριπαλιμάμπης.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της τοριπαλιμάμπης στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τοριπαλιμάμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε ορισμένους ασθενείς αναφέρθηκε ζάλη και κόπωση μετά τη χορήγηση τοριπαλιμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τοριπαλιμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνα (βλ. παράγραφο 4.2)

Η ασφάλεια της τοριπαλιμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνα αξιολογήθηκε σε 403 ασθενείς με NPC ή πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου (OSCC), οι οποίοι λάμβαναν 240 mg τοριπαλιμάμπης κάθε 3 εβδομάδες στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 6,5 μήνες (εύρος 1 ημέρα - 2,1 έτη). Οι συχνότερες που αναφέρονται παρακάτω, καθώς και στον Πίνακα 2, βασίζονται στο σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου που αναφέρθηκαν, ανεξάρτητα από την εκτίμηση των ερευνητών για την αιτιώδη σχέση. Στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι εξής: αναιμία (44,9%), λευκοπενία (41,7%), ουδετεροπενία (39,0%), θρομβοπενία (30,3%), ναυτία (29,8%), έμετος (27,3%), μειωμένη όρεξη (23,8%), εξάνθημα (23,8%), κόπωση (23,6%), μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας (22,3%), υποθυρεοειδισμός (18,4%), δυσκοιλιότητα (16,6%), νευροπάθεια (15,1%), κολίτιδα (14,1), πυρεξία (13,6%), βήχας (11,4%), κνησμός (11,4%), μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης (11,2%) και υπονατριαιμία (10,2%). Τα περιστατικά ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3-5 σε ασθενείς με NPC ήταν 81,5% για τη συνδυαστική θεραπεία με τοριπαλιμάμπη και 83,9% για τη χημειοθεραπεία μόνο και σε ασθενείς

με OSCC ήταν 24,9% για τη συνδυαστική θεραπεία με τοριπαλιμάμπη και 13,6% για τη χημειοθεραπεία μόνο.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με τοριπαλιμάμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει μόνο ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών από τις κλινικές μελέτες βασίζονται στις συχνότητες ανεπιθύμητων συμβάντων οποιασδήποτε αιτιολογίας, όπου κάποιο ποσοστό των συμβάντων για μια ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να έχει αιτίες διαφορετικές από το φαρμακευτικό προϊόν, όπως τη νόσο, άλλα φάρμακα ή άσχετες αιτίες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες παρουσιάζονται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατά συχνότητα.

Τα δεδομένα για την ασφάλεια βασίζονται σε 1.514 ασθενείς που εκτέθηκαν σε τοριπαλιμάμπη (εκ των οποίων 1.100 ασθενείς εκτέθηκαν σε μονοθεραπεία με τοριπαλιμάμπη και 514 ασθενείς σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία) με μέση διάρκεια έκθεσης στην τοριπαλιμάμπη 7,0 μήνες (εύρος 0,03 μήνες έως 35,9 μήνες) και διάμεση διάρκεια έκθεσης 3,7 μήνες (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 8,7 μήνες) σε 15 κλινικές μελέτες Φάσης 1, 2 ή 3. Βλ. παράγραφο 5.1 για πληροφορίες σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά κατά την αρχική αξιολόγηση των συμμετεχόντων στις κύριες κλινικές μελέτες.

Όταν η τοριπαλιμάμπη χορηγηθεί σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ανατρέξτε στις ΠΧΠ των αντίστοιχων φαρμάκων της συνδυαστικής θεραπείας πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοριπαλιμάμπη

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού
Συχνές	πνευμονία, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, λοίμωξη (μη καθορισμένη με βάση την περιοχή ή το παθογόνο), λοιμώξεις του ωτός ¹ , λοιμώξεις των οδόντων και των μαλακών μορίων του στόματος ² , λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα/έρπητα ζωστήρα
Όχι συχνές	επιπεφυκίτιδα, ουλίτιδα, λοιμώξεις του δέρματος και του υποδόριου ιστού ³ , λοιμώξεις του δέρματος, βακτηραιμία, λοίμωξη δακτύλου του ποδιού, παρωνυχία/δερματοφύτωση ονύχων, οστεομυελίτιδα, φυματίωση του πνεύμονα
Σπάνιες	εκκολπωματίτιδα, επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β, μυϊκό απόστημα, ουροσθήση
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων)	
Συχνές	άλγος από όγκο
Όχι συχνές	αιμορραγία του όγκου, ρήξη του όγκου
Σπάνιες	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία
Συχνές	λευκοκυττάρωση, ουδετεροφιλία, λεμφοπενία
Όχι συχνές	θρομβοπάθεια, ανεπάρκεια του μυελού των οστών, μυελοκαταστολή
Σπάνιες	ηωσινοπενία, πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία/ορονοσία
Ενδοκρινικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	υποθυρεοειδισμός
Συχνές	υπερθυρεοειδισμός

Όχι συχνές	θυρεοειδίτιδα, επινεφριδιακή ανεπάρκεια/μειωμένη κορτιζόλη, διαταραχή του θυρεοειδούς αδένος (εξαιρουμένων του υποθυρεοειδισμού και του υπερθυρεοειδισμού), υποφυσίτιδα/σύνδρομο κενού τουρκικού εφιπίου
Σπάνιες	υπερπαραθυρεοειδισμός, υποϋποφυσισμός
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη, υπονατρία, σωματικό βάρος μειωμένο, υποπρωτεΐναιμία, υπεργλυκαιμία, υποκαλιαιμία, υπερουριχαιμία/ποδάγρα
Συχνές	υποχλωραιμία, υπομαγνησιαιμία, υπασβεστιαίμια, υποφωσφαταιμία, υπερκαλιαιμία, υπερασβεστιαίμια, υπογλυκαιμία, αφυδάτωση
Όχι συχνές	διαταραχή ισορροπίας των ηλεκτρολυτών, υπερφωσφαταιμία, υπερνατρία, διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας ⁴ , σακχαρώδης διαβήτης, υποσιτισμός, υποογκαιμία
Σπάνιες	Υπολιπιδαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	υπερυπνία/αϋπνία
Όχι συχνές	κατάθλιψη/δυσφορία, άγχος
Σπάνιες	ψυχική διαταραχή, μνοσπάσματα (τικ)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	νευροπάθεια ⁵
Συχνές	ζάλη, κεφαλαλγία, νευροτοξικότητα, δυσγευσία
Όχι συχνές	υπνηλία, συγκοπή, εγκεφαλοπάθεια, επιληψία, τρόμος, εξασθένηση της μνήμης, δυσαρθρία, διαταραχή του νευρικού συστήματος, διαταραχή της ομιλίας
Σπάνιες	διαταραχή της προσοχής, ενδοκρανική αιμορραγία, παραπληγία
Διαταραχές του οφθαλμού	
Συχνές	όραση θαμπή
Όχι συχνές	φλεγμονή οφθαλμού ⁶ , διαταραχή κινητικότητας του οφθαλμού, οίδημα οπτικής θηλής
Σπάνιες	βλεφαροχάλαση, γλαυκωματοκυκλικές κρίσεις, υπερμετροπία, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές	διαταραχή του ωτός ⁷
Όχι συχνές	ίλιγγος, κώφωση
Καρδιακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	αρρυθμία ⁸
Όχι συχνές	περικαρδιακή συλλογή, καρδιακή ανεπάρκεια/καρδιακή δυσλειτουργία, μυοκαρδίτιδα/ανοσοεπαγόμενη μυοκαρδίτιδα, μυοκαρδιακός τραυματισμός/ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιακή δυσφορία
Σπάνιες	νόσημα της αορτικής βαλβίδας, καρδιοπάθεια
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	υπέρταση, υπόταση/ορθοστατική υπόταση, εμβολή και θρόμβωση
Όχι συχνές	φλεβίτιδα
Σπάνιες	αορτικό ανεύρυσμα, ερυθρίαση
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές	βήχας
Συχνές	δύσπνοια, πνευμονίτιδα/ανοσοεπαγόμενη πνευμονοπάθεια/διάμεση πνευμονοπάθεια, διαταραχές του ανώτερου αναπνευστικού ⁹ , αιμόπτυση, επίσταξη, πλευριτική συλλογή, λόξυγγας, δυσφωνία, αλλεργική ρινίτιδα
Όχι συχνές	ρινική συμφόρηση, αναπνευστική ανεπάρκεια, βρογχόσπασμος, διαταραχή του παραρρινίου κόλπου, πνευμονία από εισρόφιση, παραγωγή πτυέλων αυξημένη, τραχειο-οισοφαγικό συρίγγιο
Σπάνιες	υδροθώρακας, πλευρίτιδα, πάχυνση φωνητικής χορδής
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	ναυτία/δυσπεψία/ερυγή, έμετος, δυσκοιλιότητα/δυσχεσία, κολίτιδα/διάρροια, κοιλιακό άλγος

Συχνές	στοματίτιδα, διάταση κοιλίας/μετεωρισμός, ξηρό στόμα, δυσφαγία, οδονταλγία, γαστρεντερική αιμορραγία, γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος/υπερχλωρυδρία
Όχι συχνές	εντερική απόφραξη/ατελής ειλεός, γαστρίτιδα, γαστρεντερίτιδα, απόφραξη του οισοφάγου, παγκρεατίτιδα, πρωκταλγία, γαστρική διαταραχή, γαστρικό έλκος, διαταραχή γαστρεντερικού, διάταση στομάχου, γαστρικό συρίγγιο, υπαισθησία του στόματος
Σπάνιες	κοπράνωμα, έλκος του οισοφάγου, διαταραχή του παγκρέατος, εντερική πνευμάτωση, πρησμένη γλώσσα, αποχρωματισμός γλώσσας
Ηπατοχολικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	υπερχολερυθριναιμία/ίκτηρος
Συχνές	ηπατίτιδα ¹⁰ , αυξημένα ολικά χολικά οξέα
Όχι συχνές	ηπατικός πόνος, χολοκυστίτιδα, ηπατική στεάτωση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	εξάνθημα ¹¹ , κνησμός
Συχνές	αλωπεκία, λεύκη, διαταραχές μελάγχρωσης
Όχι συχνές	νυκτερινοί ιδρώτες, διαταραχή δέρματος, αποβολίδωση δέρματος, υπεριδρωσία, ξηρό δέρμα, έλκος δέρματος, αλλαγές στο χρώμα των τριχών, ψωρίαση, αντίδραση λόγω φωτοευαισθησίας, υπέρχρωση του δέρματος
Σπάνιες	δερματομυοσίτιδα, λευκοδερμία, νευροδερματίτιδα, τέλεια απόπτωση των ονύχων, δερματικό άλγος, υποδερματίτιδα, πέμφιγα, πορφύρα γεροντική, τηλεαγγειεκτασία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	μυοσκελετικό άλγος
Συχνές	μυϊκή αδυναμία, αρθρίτιδα/εύρος κινητικότητας άρθρωσης μειωμένο/περιαρθρίτιδα
Όχι συχνές	μυϊκοί σπασμοί, προβολή μεσοσπονδύλιου δίσκου, μυοσίτιδα
Σπάνιες	μάζα άκρων
Διαταραχές των νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	
Πολύ συχνές	πρωτεϊνουρία, αιματουρία
Συχνές	νεφρική βλάβη/νεφροπάθεια
Όχι συχνές	πολλακιουρία, υδρονέφρωση, πυελοκαλυκτεκτασία, ουρητηρική διάταση
Σπάνιες	κυστίτιδα μη λοιμώδης, υδρουρητήρας, ανοσοσχετιζόμενη νεφρική διαταραχή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	καλοήθης υπερπλασία του προστάτη, μαστοδυνία, οίδημα γεννητικών οργάνων, οίδημα οσχέου
Σπάνιες	υπομηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχές εμμήνου ρύσης, έμμηνος ρύση ακανόνιστη, προστατική αποτίτάνωση, αιδοιοκολπική φλεγμονή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Πολύ συχνές	κόπωση, πυρεξία, άλγος ¹²
Συχνές	οίδημα, γριπώδης συνδρομή, οίδημα προσώπου, ρίγη, διαταραχή του οφθαλμού ¹³
Όχι συχνές	άλγος προσώπου, διόγκωση, δυσανεξία στη θερμοκρασία, δίψα
Σπάνιες	αντιδράσεις στη θέση χορήγησης, υπερπλασία, άλγος από ιατροτεχνολογικό προϊόν, έκκριση εκκρίματος
Διερευνήσεις	
Πολύ συχνές	μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας, μη φυσιολογική εξέταση λειτουργίας του θυρεοειδούς, αυξημένα ή μειωμένα λιπίδια, μη φυσιολογική εξέταση ούρων ¹⁴
Συχνές	μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης, μειωμένη/αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, αυξημένη γαλακτική αφυδρογόνωση αίματος, αυξημένη αμυλάση, μη φυσιολογικός αριθμός λεμφοκυττάρων/μη φυσιολογικός αριθμός μονοκυττάρων, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένο σωματικό βάρος, αυξημένη λιπάση, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, θετική δοκιμασία λανθάνουσας αιμορραγίας στα κόπρανα, μη φυσιολογική καρδιακή διερεύνηση ¹⁵

Όχι συχνές	αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, θετικά αντιθρομβωτικά αντισώματα, μη φυσιολογικός αριθμός ηωσινοφίλων, αυξημένη προλακτίνη αίματος, μειωμένη τεστοστερόνη αίματος, αυξημένη ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη αίματος, αυξημένη ωχρινότροπος ορμόνη αίματος, μειωμένη παραγωγή ούρων
------------	---

Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση

Όχι συχνές	αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, θλάση/κάκωση μυός, κάταγμα πλευράς
------------	---

Οι ακόλουθοι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα συναφών συμβάντων που περιγράφουν μια ιατρική πάθηση παρά ένα μεμονωμένο συμβάν.

¹Οι λοιμώξεις του ωτός περιλαμβάνουν μαστοειδίτιδα, μυριγγίτιδα και μέση ωτίτιδα.

²Οι λοιμώξεις των οδόντων και των μαλακών μορίων του στόματος περιλαμβάνουν καντιντίαση του στόματος, περιστεφανίτιδα και περιοδοντίτιδα.

³Οι λοιμώξεις του δέρματος και του υποδόριου ιστού περιλαμβάνουν κυτταρίτιδα, θυλακίτιδα και υποδόριο απόστημα.

⁴Η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας περιλαμβάνει μεταβολική οξέωση, μεταβολική αλκάλωση και μεταβολική διαταραχή.

⁵Η νευροπάθεια περιλαμβάνει αναισθησία, ανοσμία, μυρμήγκιασμα, υπαισθησία, σημείο Lhermitte, κάκωση νεύρου, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, παροσμία, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, περονιαία νευρική παράλυση, παράλυση γλώσσας, διαταραχή έκτης εγκεφαλικής συζυγίας, κάκωση νεύρου VIου βαθμού και παράλυση φωνητικών χορδών.

⁶Η φλεγμονή οφθαλμού περιλαμβάνει φλεγμονή οφθαλμού, ιρίτιδα, κερατίτιδα και ραγοειδίτιδα.

⁷Η διαταραχή του ωτός περιλαμβάνει ωταλγία, διαταραχή ευσταχιανής σάλπιγγας, υπακουσία, φλεγμονή μέσου ωτός, ωτόρροια και εμβοές.

⁸Βάσει τυπικής ερώτησης συμπεριλαμβανομένων της βραδυαρρυθμίας και της ταχυαρρυθμίας.

⁹Οι διαταραχές του ανώτερου αναπνευστικού περιλαμβάνουν καταρροή, ξηρολαιμία, οίδημα λάρυγγα, άλγος λάρυγγα, ρινική απόφραξη, ριναλγία, ρινόρροια και ερεθισμό του λαιμού.

¹⁰Η ηπατίτιδα περιλαμβάνει ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο, ηπατική ανεπάρκεια, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία και ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα.

¹¹Το εξάνθημα περιλαμβάνει δερματίτιδα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, αλλεργική δερματίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα, έκζεμα, ερύθημα, πολύμορφο ερύθημα, δερματίτιδα χεριών, σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, βλατίδα, εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, φυλκταινώδες εξάνθημα, φουσουλιδώδες εξάνθημα, δερματική πλάκα και κνίδωση.

¹²Το άλγος περιλαμβάνει δυσφορία στον θώρακα, θωρακικό άλγος, άλγος του οφθαλμού, πόνο στον λεμφαδένα, μη καρδιακό θωρακικό άλγος και άλγος.

¹³Η διαταραχή του οφθαλμού περιλαμβάνει καταρράκτη, διπλωπία, ξηρό οφθαλμό, κνησμό οφθαλμού και οίδημα του οφθαλμού.

¹⁴Η μη φυσιολογική εξέταση ούρων περιλαμβάνει παρουσία χολερυθρίνης στα ούρα, παρουσία κρυστάλλων στα ούρα, παρουσία γλυκόζης στα ούρα, αυξημένη ουρία ούρων, κύλινδροι στα ούρα, παρουσία κυλίνδρων στα ούρα, παρουσία ιζήματος στα ούρα, αυξημένη χολερυθρίνη ούρων, παρουσία κετονικών σωμάτων στα ούρα, αυξημένο ουροχολινογόνο ούρων και θετική δοκιμασία για την παρουσία λευκοκυττάρων στα ούρα.

¹⁵Η μη φυσιολογική καρδιακή διερεύνηση περιλαμβάνει αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση MB αίματος, αυξημένο εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο και αυξημένη τροπονίνη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα για τις ακόλουθες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε 403 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τοριπαλιμάμπη σε δόση 240 mg Q3W σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πλατίνα και γεμισιταβίνη (n=146) ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη και πακλιταξέλη (n=257). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4)

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα εμφανίστηκε στο 3,2% (13/403) των ασθενών που έλαβαν τοριπαλιμάμπη στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, συμπεριλαμβανομένων 2 (0,5%) ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 και 7 (1,7%) ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της πνευμονίτιδας ήταν 5,4 μήνες (εύρος 1,3 έως 16,6 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,8 μήνες (εύρος 0,8 έως 20,9 μήνες). Κορτικοστεροειδή χορηγήθηκαν στο 69,2% (9/13) των ασθενών. Οριστική διακοπή της τοριπαλιμάμπης απαιτήθηκε σε 3 (0,7%) ασθενείς

και προσωρινή διακοπή σε 5 (1,2%) ασθενείς. Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα υποχώρησε στο 31,0% (4/13) των ασθενών.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα εμφανίστηκε στο 0,7% (3/403) των ασθενών που έλαβαν τοριπαλιμάμπη στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, συμπεριλαμβανομένων 2 (0,5%) ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 και 1 (0,2%) ανεπιθύμητης ενέργειας Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της κολίτιδας ήταν 3,7 μήνες (εύρος 1,5 έως 5,1 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,3 μήνες (εύρος 1,3 έως 1,3 μήνες). Κορτικοστεροειδή χορηγήθηκαν στο 66,7% (2/3) αυτών των ασθενών. Οριστική διακοπή της τοριπαλιμάμπης απαιτήθηκε σε 2 (0,5%) ασθενείς και προσωρινή διακοπή σε 1 (0,2%) ασθενή. Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα υποχώρησε στο 33% (1/3) αυτών των ασθενών.

Ηπατοτοξικότητα και σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα εμφανίστηκε στο 2,0% (8/403) των ασθενών που έλαβαν τοριπαλιμάμπη στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, συμπεριλαμβανομένων 2 (0,5%) ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 4, 5 (1,2%) ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 και 1 (0,2%) ανεπιθύμητης ενέργειας Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της ηπατίτιδας ήταν 4,0 μήνες (εύρος 0,7 έως 22,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 0,6 μήνες (εύρος 0,4 έως 3,2 μήνες). Κορτικοστεροειδή χορηγήθηκαν σε 7 από τους 8 (87,5%) ασθενείς. Οριστική διακοπή της τοριπαλιμάμπης απαιτήθηκε σε 5 (1,2%) ασθενείς και προσωρινή διακοπή σε 2 (0,5%) ασθενείς. Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα υποχώρησε στο 87,5% (7/8) αυτών των ασθενών.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινοπάθειες

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακή ανεπάρκεια εμφανίστηκε στο 0,2% (1/403) των ασθενών που έλαβαν τοριπαλιμάμπη στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, συμπεριλαμβανομένης 1 (0,2%) ανεπιθύμητης ενέργειας Βαθμού 3. Ο χρόνος έως την έναρξη της ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν 2,0 μήνες. Σε αυτόν τον ασθενή χορηγήθηκαν κορτικοστεροειδή. Η τοριπαλιμάμπη διακόπηκε οριστικά.

Θυρεοειδίτιδα εμφανίστηκε στο 2,0% (8/403) των ασθενών που έλαβαν τοριπαλιμάμπη στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, συμπεριλαμβανομένων 4 (1,0%) ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 2 και 4 (1,0%) ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 1. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της θυρεοειδίτιδας ήταν 5,9 μήνες (εύρος 0,7 έως 13,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 11,7 μήνες (εύρος 7,4 έως 17,8 μήνες). Κορτικοστεροειδή απαιτήθηκαν σε 1/8 (12,5%) ασθενείς και ορμονική υποκατάσταση σε 5/8 (62,5%). Οριστική διακοπή απαιτήθηκε σε 1/403 (0,2%) ασθενείς και προσωρινή διακοπή της δόσης σε 1/403 (0,2%) ασθενείς. Η θυρεοειδίτιδα υποχώρησε στο 12,5% (1/8) αυτών των ασθενών.

Σε ασθενείς που έλαβαν τοριπαλιμάμπη στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, υπερθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 2,0% (8/403) των ασθενών και στο σύνολό τους ήταν ανεπιθύμητες ενέργειας Βαθμού 1. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του υπερθυρεοειδισμού ήταν 6,5 μήνες (εύρος 1,5 έως 12,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,4 μήνες (εύρος 0,7 έως 3,7 μήνες).

Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 17,1% (69/403) των ασθενών που έλαβαν τοριπαλιμάμπη στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, με 46 (11,4%) ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2 και 23 (5,7%) ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 1. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του υποθυρεοειδισμού ήταν 5,9 μήνες (εύρος 1,2 έως 20,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,2 μήνες (εύρος 0,4 έως 30,6 μήνες). Θεραπεία υποκατάστασης με θυρεοειδική ορμόνη απαιτήθηκε στο 72,5% (50/69) των ασθενών. Κορτικοστεροειδή χορηγήθηκαν σε 1/69 (1,4%) ασθενείς. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε οριστικά την τοριπαλιμάμπη και το 1,2% (5/403) των ασθενών διέκοψε προσωρινά την τοριπαλιμάμπη.

Σε ασθενείς που έλαβαν τοριπαλιμάμπη στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, σακχαρώδης διαβήτης εμφανίστηκε στο 0,2% (1/403) των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης 1 (0,2%) ανεπιθύμητης ενέργειας Βαθμού 3 και καμίας ανεπιθύμητης ενέργειας Βαθμού 2. Ο χρόνος έως την έναρξη του

σακχαρώδους διαβήτη ήταν 0,7 μήνες. Ο ασθενής δεν έλαβε κορτικοστεροειδή, αλλά έλαβε θεραπεία με ινσουλίνη. Ο ασθενής δεν διέκοψε οριστικά ή προσωρινά την τοριπαλιμάμπη.

Σε ασθενείς που έλαβαν τοριπαλιμάμπη στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, υποφυσίτιδα εμφανίστηκε στο 0,2% (1/403) των ασθενών, με 1 (0,2%) ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 2. Ο χρόνος έως την έναρξη της υποφυσίτιδας ήταν 23,7 μήνες. Χορηγήθηκαν κορτικοστεροειδή και ο ασθενής δεν διέκοψε οριστικά την τοριπαλιμάμπη ούτε διέκοψε προσωρινά τη χορήγηση δόσεων.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 9,4% (38/403) των ασθενών που έλαβαν τοριπαλιμάμπη στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, συμπεριλαμβανομένων 12 (3,0%) ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 και 8 (2,0%) ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 1,0 μήνας (εύρος 0,1 έως 23,1 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,2 μήνες (εύρος 0,1 έως 13,1 μήνες). Συστηματικά κορτικοστεροειδή απαιτήθηκαν στο 18,4% (7/38) των ασθενών με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε οριστική ή προσωρινή διακοπή της τοριπαλιμάμπης το 1,5% (6) των ασθενών. Οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες υποχώρησαν στο 73,7% (28/38) αυτών των ασθενών.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα εμφανίστηκε στο 0,7% (3/403) των ασθενών που έλαβαν τοριπαλιμάμπη στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, συμπεριλαμβανομένων 2 (0,5%) ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 4 και 1 (0,2%) ανεπιθύμητης ενέργειας Βαθμού 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδας ήταν 1,7 μήνες (εύρος 1,4 έως 4,1 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,3 μήνες (εύρος 1,0 έως 1,6 μήνες). Και οι τρεις ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα έλαβαν κορτικοστεροειδή. Δύο ασθενείς διέκοψαν οριστικά την τοριπαλιμάμπη και κανένας ασθενής δεν διέκοψε προσωρινά τη χορήγηση δόσεων. Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα υποχώρησε στο 33,3% (1/3) αυτών των ασθενών.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοσίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοσίτιδα εμφανίστηκε στο 0,5% (2/403) των ασθενών που έλαβαν τοριπαλιμάμπη στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, συμπεριλαμβανομένων 2 (0,5%) ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 και καμίας ανεπιθύμητης ενέργειας Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό μυοσίτιδας ήταν 2,5 μήνες (εύρος 1,2 έως 3,9 μήνες). Και οι δύο ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοσίτιδα έλαβαν κορτικοστεροειδή και διέκοψαν οριστικά την τοριπαλιμάμπη.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα εμφανίστηκε στο 0,2% (1/403) των ασθενών που έλαβαν τοριπαλιμάμπη στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06. Ο χρόνος έως την έναρξη της σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδας ήταν 18,2 μήνες και η διάρκεια ήταν 3,3 μήνες. Στον ασθενή με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα (Βαθμός 4) απαιτήθηκαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και η νεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της τοριπαλιμάμπης. Η νεφρίτιδα υποχώρησε σε αυτόν τον ασθενή.

Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κυστίτιδα εμφανίστηκε στο 0,5% (2/403) των ασθενών που έλαβαν τοριπαλιμάμπη στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, συμπεριλαμβανομένων 1 (0,2%) ανεπιθύμητης ενέργειας Βαθμού 3 και 1 (0,2%) ανεπιθύμητης ενέργειας Βαθμού 1. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό κυστίτιδας ήταν 5,0 μήνες (εύρος 3,4 έως 6,6 μήνες). Θεραπεία με κορτικοστεροειδή απαιτήθηκε σε έναν ασθενή με κυστίτιδα Βαθμού 3, ο οποίος επίσης διέκοψε οριστικά την τοριπαλιμάμπη. Ο άλλος ασθενής δεν διέκοψε προσωρινά τη χορήγηση δόσεων. Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κυστίτιδα υποχώρησε στον μοναδικό ασθενή με κυστίτιδα Βαθμού 3, ο οποίος έλαβε θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Από τους 403 ασθενείς που έλαβαν τοριπαλιμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνα στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε 11 ασθενείς (2,7%), συμπεριλαμβανομένων ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 4 (0,2%), Βαθμού 3 (0,2%) και Βαθμού 2 (0,5%).

Συνολικά, σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε 28 (1,8%) από τους 1.514 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοριπαλιμάμπη, συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων Βαθμού 4 (0,07%) και Βαθμού 3 (0,13%). Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις οδήγησαν σε οριστική διακοπή της τοριπαλιμάμπης σε 3 (0,2%) ασθενείς. Τα συχνά συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, εξάνθημα, κνησμό, ναυτία και υπόταση.

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα για ανοσογονικότητα. Σε ασθενείς που έλαβαν τοριπαλιμάμπη, εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα στην τοριπαλιμάμπη ανιχνεύθηκαν στο 8,7% (128/1.479) των αξιολογήσιμων ασθενών που εξετάστηκαν. Δεν υπήρξαν ενδείξεις οποιασδήποτε κλινικά σημαντικής επίδρασης από την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά της τοριπαλιμάμπης στη φαρμακοκινητική της. Σε όλες τις μελέτες, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ανάπτυξης αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA) ήταν 46 ημέρες (εύρος από 14 έως 506 ημέρες). Δεν υπάρχει επαρκής αριθμός ασθενών για την επαρκή αξιολόγηση της επίδρασης των ADA στην αποτελεσματικότητα.

Ηλικιωμένοι

Από τους 403 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοριπαλιμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα στις κλινικές μελέτες, το 73,2% (295/403) ήταν ηλικίας κάτω των 65 ετών και το 26,8% (108/403) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω.

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές ως προς την ασφάλεια μεταξύ των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών και των νεότερων ασθενών που έλαβαν τοριπαλιμάμπη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινά η χορήγηση κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικά φάρμακα, κωδικός ATC: L01FF13

Μηχανισμός δράσης

Η τοριπαλιμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4 που δεσμεύεται από τον υποδοχέα PD-1 και εμποδίζει την αλληλεπίδρασή του με τα PD-L1 και PD-L2, απελευθερώνοντας τη μεσολαβούμενη από το μονοπάτι PD-1 αναστολή της ανοσολογικής απόκρισης,

συμπεριλαμβανομένης της αντικαρκινικής ανοσολογικής απόκρισης. Η δέσμευση των συνδετών του PD-1, PD-L1 και PD-L2, από τον υποδοχέα του PD-1 που υπάρχει στα T λεμφοκύτταρα, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων, την παραγωγή κυτταροκίνης και την κυτταροτοξική δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα

Η αποτελεσματικότητα της τοριπαλιμάμπης σε συνδυασμό με σισπλατίνη και γεμισιταβίνη διερευνήθηκε στη μελέτη JUPITER-02, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 289 ασθενείς με μεταστατικό ή υποτροπιάζον, τοπικά προχωρημένο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα (NPC) μη επιδεχόμενο θεραπεία ίασης, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική χημειοθεραπεία για υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο. Για τους ασθενείς με υποτροπιάζον NPC μετά από θεραπεία με πρόθεση ίασης απαιτήθηκε η παρέλευση χρονικού διαστήματος τουλάχιστον 6 μηνών ανάμεσα στην τελευταία δόση της ακτινοθεραπείας ή της χημειοθεραπείας και στην υποτροπή. Οι ασθενείς με αυτοάνοση νόσο, εκτός από σταθερό υποθυρεοειδισμό ή διαβήτη τύπου I, και οι ασθενείς για τους οποίους απαιτήθηκε συστηματική ανοσοκαταστολή δεν ήταν επιλέξιμοι.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την ΚΑ κατά ECOG (0 έναντι 1) και το στάδιο της νόσου (υποτροπιάζουσα έναντι μεταστατικής) κατά την είσοδο στη μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν μία από τις ακόλουθες θεραπείες:

- Τοριπαλιμάμπη 240 mg ενδοφλεβίως την Ημέρα 1 σε συνδυασμό με σισπλατίνη 80 mg/m² την Ημέρα 1 και γεμισιταβίνη 1.000 mg/m² τις Ημέρες 1 και 8 κάθε 3 εβδομάδες για έως και 6 κύκλους, και ακολούθως τοριπαλιμάμπη 240 mg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες, ή
- Εικονικό φάρμακο ενδοφλεβίως την Ημέρα 1 σε συνδυασμό με σισπλατίνη 80 mg/m² την Ημέρα 1 και γεμισιταβίνη 1.000 mg/m² τις Ημέρες 1 και 8 κάθε 3 εβδομάδες για έως και 6 κύκλους, και ακολούθως εικονικό φάρμακο μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Η θεραπεία με τοριπαλιμάμπη ή εικονικό φάρμακο συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST) έκδ. 1.1 (με την εξαίρεση που επισημαίνεται παρακάτω), την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή για μέγιστο χρονικό διάστημα 2 ετών. Η χορήγηση τοριπαλιμάμπης επιτράπηκε πέραν της ακτινογραφικής εξέλιξης εφόσον ο ασθενής αποκόμιζε όφελος σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Αξιολογήσεις του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 6 εβδομάδες για τους πρώτους 12 μήνες και κάθε 9 εβδομάδες στη συνέχεια. Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η αξιολογούμενη από Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (BIRC) επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδ. 1.1.

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ήταν τα εξής: διάμεση ηλικία 48 έτη (εύρος: 19 έως 72), 4,8% ηλικίας 65 ετών και άνω, 83% άνδρες, 100% Ασιάτες και ΚΑ κατά ECOG 0 (57%) ή 1 (43%). Περίπου το 86% του πληθυσμού της μελέτης είχε μεταστατική νόσο κατά την τυχαιοποίηση, με ιστολογικούς υποτύπους NPC που περιλάμβαναν 98% μη κερατοειδές, 1% κερατοειδές πλακώδες καρκίνωμα και 1% αταξινόμητο NPC/άλλο. Η πλειονότητα (63%) των ασθενών είχε τίτλους του ιού Epstein-Barr (EBV) στον ορό ≥ 2.000 U/mL.

Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην αξιολογούμενη από BIRC PFS και OS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε τοριπαλιμάμπη σε συνδυασμό με σισπλατίνη/γεμισιταβίνη σε σύγκριση με σισπλατίνη και γεμισιταβίνη με εικονικό φάρμακο.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 3, στην Εικόνα 1 και στην Εικόνα 2 παρακάτω.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη JUPITER-02

Καταληκτικά σημεία ¹	Τοριπαλιμάμπη + σισπλατίνη/γεμισι ταβίνη N=146	Εικονικό φάρμακο + σισπλατίνη/γεμισι αβίνη N=143
Αξιολογούμενη από BIRC επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)		
Αριθμός συμβάντων PFS (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
Διάμεση PFS, μήνες (ΔΕ 95%)	21,4 (11,7, ME)	8,2 (7,0, 9,8)
Λόγος κινδύνου (ΔΕ 95%) ²	0,52 (0,37, 0,73)	
Ονομαστική τιμή p ³	< 0,0001	
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αριθμός θανάτων (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Διάμεση OS, σε μήνες (ΔΕ 95%)	ME (38,7, ME)	33,7 (27,0, 44,2)
Λόγος κινδύνου (ΔΕ 95%) ²	0,63 (0,45, 0,89)	
Τιμή p ³	0,0083	

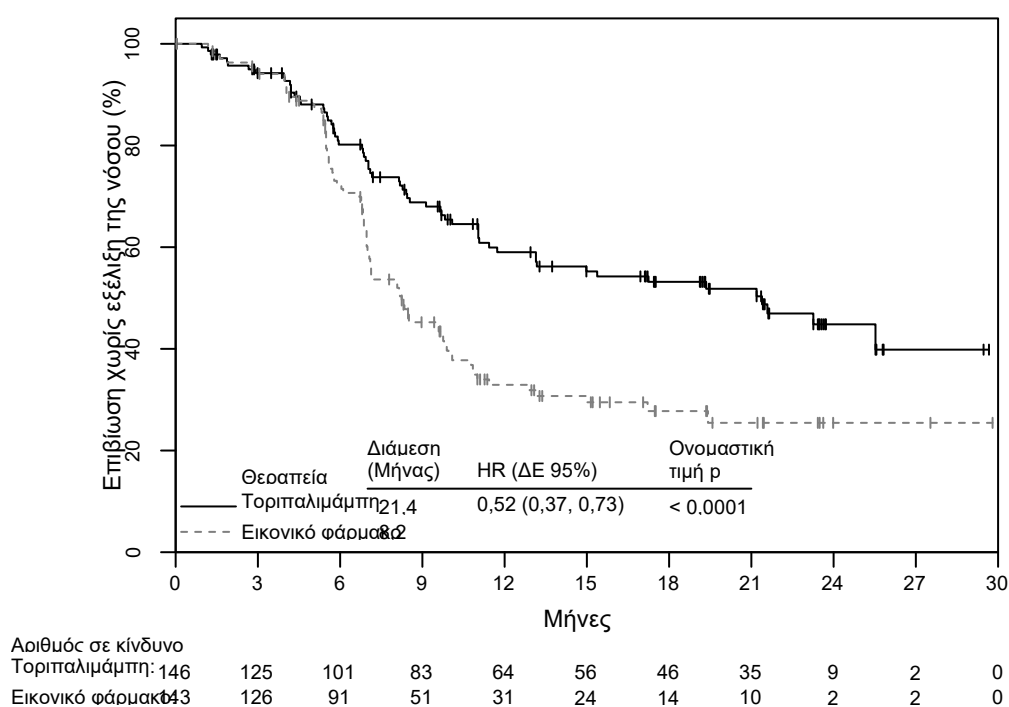
¹Η τελική ανάλυση της PFS βασίστηκε στα δεδομένα με καταληκτική ημερομηνία στις 08 Ιουν 2021 και η τελική ανάλυση της OS βασίστηκε στα δεδομένα με καταληκτική ημερομηνία στις 18 Νοε 2022.

²Ο λόγος κινδύνου και το διάστημα εμπιστοσύνης του υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox.

³Αμφίπλευρη τιμή p, βάσει στρωματοποιημένης δοκιμασίας log-rank.

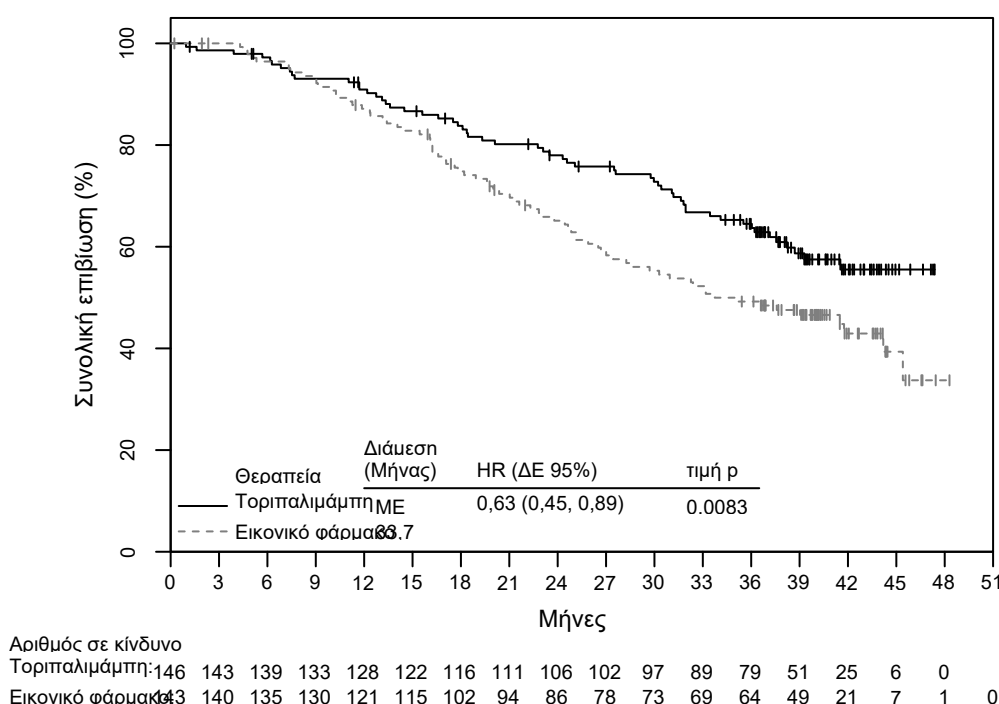
BIRC=τυφλοποιημένη ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου, ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης, ME=μη εκτιμώμενο

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier για την αξιολογούμενη από BIRC PFS στη μελέτη JUPITER-02



καταληκτική ημερομηνία δεδομένων: 08 Ιουν 2021

Εικόνα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση στη μελέτη JUPITER-02



καταληκτική ημερομηνία δεδομένων: 18 Νοε 2022

Σε διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων των PFS και OS, το μέγεθος των επιδράσεων της θεραπείας φάνηκε παρόμοιο σε όλες τις υποομάδες ασθενών με βάση την έκφραση PD-L1 ή τους τίτλους EBV

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Μια μειονότητα ασθενών (4,8%, 14/289) ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Τα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου

Η αποτελεσματικότητα της τοριπαλιμάμπης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και σισπλατίνη διερευνήθηκε στη μελέτη JUPITER-06, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, μεμονωμένης περιοχής, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 514 ασθενείς με μεταστατικό ή υποτροπιάζον, τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου (OSCC), οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική χημειοθεραπεία για υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο. Για τους ασθενείς με υποτροπιάζον OSCC μετά από θεραπεία με πρόθεση ίασης απαιτήθηκε η παρέλευση χρονικού διαστήματος τουλάχιστον 6 μηνών ανάμεσα στην τελευταία δόση της επικουρικής, νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας ή της χημειοακτινοθεραπείας και στην υποτροπή ή τουλάχιστον 12 μηνών ανάμεσα στην τελευταία δόση της επικουρικής χημειοθεραπείας/χημειοακτινοθεραπείας με πακλιταξέλη και σισπλατίνη. Οι ασθενείς με αυτοάνοση νόσο, εκτός από σταθερό υποθυρεοειδισμό ή διαβήτη τύπου I, και οι ασθενείς για τους οποίους απαιτήθηκε συστηματική ανοσοκαταστολή δεν ήταν επιλέξιμοι.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την ΚΑ κατά ECOG (0 έναντι 1) και την προηγούμενη ακτινοθεραπεία (ναι έναντι όχι). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν μία από τις ακόλουθες θεραπείες:

- Τοριπαλιμάμπη 240 mg ενδοφλεβίως σε συνδυασμό με πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλεβίως και σισπλατίνη 75 mg/m² ενδοφλεβίως την Ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες για 4 έως 6 κύκλους, και ακολούθως τοριπαλιμάμπη 240 mg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες, ή

- Εικονικό φάρμακο ενδοφλεβίως σε συνδυασμό με πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλεβίως και σισπλατίνη 75 mg/m² ενδοφλεβίως την Ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες για 4 έως 6 κύκλους, και ακολούθως εικονικό φάρμακο μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Η θεραπεία με τοριπαλιμάμπη ή εικονικό φάρμακο συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδ. 1.1, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (με την εξαίρεση που επισημαίνεται παρακάτω) ή για μέγιστο χρονικό διάστημα 2 ετών. Αξιολογήσεις του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 6 εβδομάδες για τους πρώτους 12 μήνες και κάθε 9 εβδομάδες στη συνέχεια. Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η αξιολογούμενη από Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (BIRC) επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδ. 1.1 και η OS.

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ήταν τα εξής: διάμεση ηλικία 63 έτη (εύρος: 20 έως 75), 38% ηλικίας 65 ετών και άνω, 85% άνδρες, 100% Ασιάτες και ΚΑ κατά ECOG 0 (26%) ή 1 (74%). Το εβδομήντα εννιά τοις εκατό των ασθενών είχε μεταστατική νόσο κατά την είσοδο στη μελέτη.

Τα αποτελέσματα της τελικής ανάλυσης της καθορισμένης από BIRC PFS έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS. Στην τελική ανάλυση της OS (καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 23 Φεβ 2023), η μελέτη έδειξε σταθερή βελτίωση στην OS (HR 0,72, ΔΕ 95% 0,58-0,88).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της OS και της καθορισμένης από BIRC PFS συνοψίζονται στον Πίνακα 4, στην Εικόνα 3 και στην Εικόνα 4 παρακάτω.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη JUPITER-06

	Τοριπαλιμάμπη + πακλιταξέλη/σισπλατίνη N=257	Εικονικό φάρμακο + πακλιταξέλη/σισπλατίνη N=257
Συνολική επιβίωση (OS)¹		
Αριθμός συμβάντων OS (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
Διάμεση OS, μήνες (ΔΕ 95%)	17,7 (14,6, 20,8)	12,9 (11,6, 14,1)
Λόγος κινδύνου (ΔΕ 95%) ²	0,72 (0,58, 0,88)	
Τιμή p ³	0,0016	
Αξιολογούμενη από BIRC επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)⁴		
Αριθμός συμβάντων PFS (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
Διάμεση PFS, μήνες (ΔΕ 95%)	5,7 (5,6, 7,0)	5,5 (5,2, 5,6)
Λόγος κινδύνου ² (ΔΕ 95%)	0,58 (0,46, 0,74)	
Τιμή p ³	< 0,0001	

¹Η καταληκτική ημερομηνία δεδομένων για την τελική ανάλυση της OS ήταν 23 Φεβ 2023.

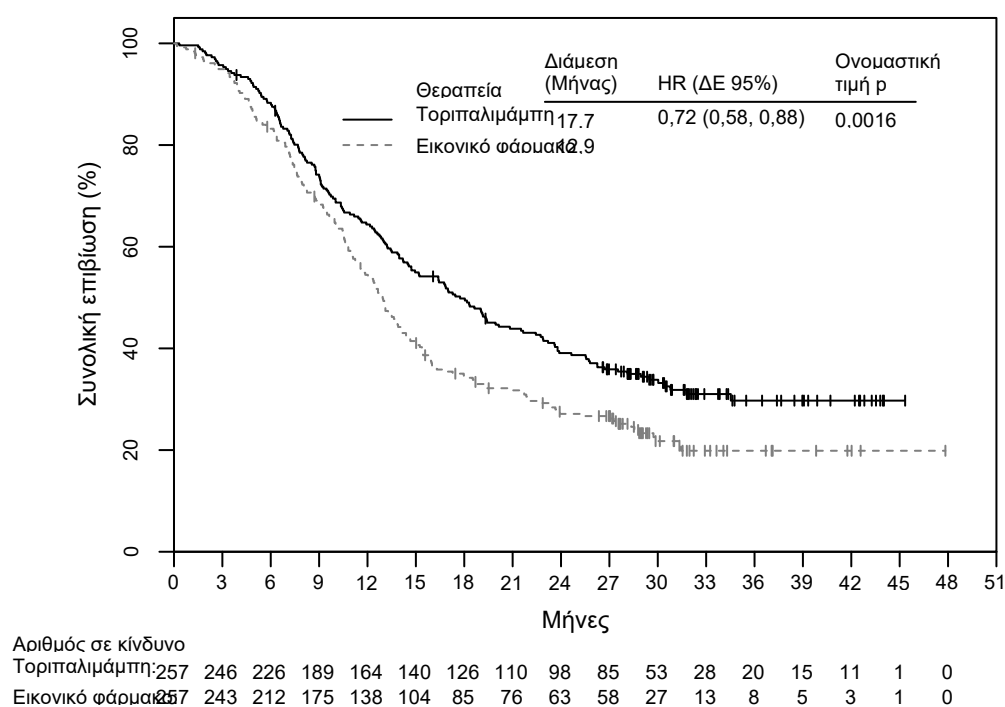
²Ο λόγος κινδύνου και το διάστημα εμπιστοσύνης του υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox.

³Αμφίπλευρη τιμή p, βάσει της στρωματοποιημένης δοκιμασίας log-rank.

⁴Η καταληκτική ημερομηνία δεδομένων για την τελική ανάλυση της PFS ήταν 22 Μαρ 2021.

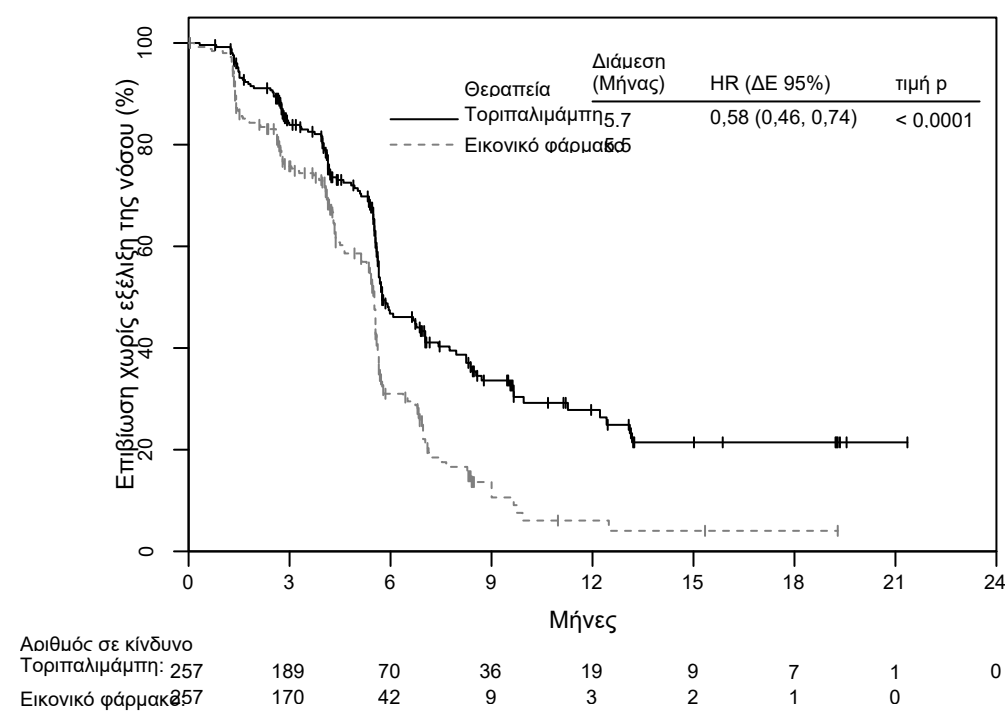
BIRC=τυφλοποιημένη ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου, ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης

Εικόνα 3: Καμπύλες Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση στη μελέτη JUPITER-06



καταληκτική ημερομηνία δεδομένων: 23 Φεβ 2023

Εικόνα 4: Καμπύλες Kaplan-Meier για την αξιολογούμενη από BIRC PFS στη μελέτη JUPITER-06



καταληκτική ημερομηνία δεδομένων: 22 Μαρ 2021

Αποτελεσματικότητα και κατάσταση PD-L1

Στις διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων της PFS και της OS, το μέγεθος των επιδράσεων της θεραπείας εμφανίστηκε παρόμοιο σε όλες τις υποομάδες ασθενών με βάση την έκφραση PD-L1.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Υπήρχαν 195 ασθενείς (38%) ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα μεταξύ των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών και των νεότερων ασθενών που έλαβαν τοριπαλιμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη/σισπλατίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LOQTORZI σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία όλων των παθήσεων στην κατηγορία των κακοήθων νεοπλασμάτων (με εξαίρεση το ΚΝΣ, τον αιμοποιητικό και λεμφικό ιστό και το μελάνωμα) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της τοριπαλιμάμπης χαρακτηρίστηκε χρησιμοποιώντας ΦΚ αναλύσεις πληθυσμού που περιλάμβαναν δεδομένα από 574 ασθενείς από 5 κλινικές μελέτες με διάφορους συμπαγείς όγκους, οι οποίοι έλαβαν σταθερή (80 έως 480 mg Q2W ή Q3W) ή με βάση το σωματικό βάρος (εύρος: 1 έως 10 mg/kg Q2W) δοσολογία, συμπεριλαμβανομένων 92 ασθενών με NPC και 236 ασθενών με OSCC που έλαβαν τοριπαλιμάμπη σε δόσεις 240 mg κάθε 3 εβδομάδες στις μελέτες JUPITER-02 και JUPITER-06, αντίστοιχα.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της τοριπαλιμάμπης παρουσιάζονται ως γεωμετρικός μέσος [συντελεστής διακύμανσης (CV)%] εκτός εάν επισημαίνεται διαφορετικά.

Απορρόφηση

Η τοριπαλιμάμπη χορηγείται μέσω της ενδοφλέβιας οδού, επομένως είναι πλήρως βιοδιαθέσιμη.

Κατανομή

Η τοριπαλιμάμπη κατανέμεται κυρίως στο πλάσμα με γεωμετρικό μέσο όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση περίπου 3,8 L (CV=27,4%).

Βιομετασχηματισμός

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες μεταβολισμού. Ως μονοκλωνικό αντίσωμα, η τοριπαλιμάμπη αναμένεται ότι μεταβολίζεται σε μικρά πεπτίδια, αμινοξέα και μικρούς υδατάνθρακες μέσω καταβολικών οδών ή μέσω ενδοκυττάρωσης με μεσολάβηση υποδοχέα. Τα προϊόντα της διάσπασης αποβάλλονται μέσω της νεφρικής απέκκρισης ή επιστρέφονται στη δεξαμενή θρεπτικών συστατικών χωρίς βιολογικές επιδράσεις.

Αποβολή

Η φαρμακοκινητική της τοριπαλιμάμπης ακολούθησε ένα μοντέλο 2 διαμερισμάτων με χρονικά μεταβαλλόμενη κάθαρση (CL). Η μέση CL ήταν 12,01 mL/h (CV=27%) μετά την πρώτη δόση και 8,49 mL/h (CV=24,4%) σε σταθερή κατάσταση. Η γεωμετρική μέση τιμή (CV%) για την τελική ημίσεια ζωή είναι 14 ημέρες (32,5%) σε σταθερή κατάσταση με την τοριπαλιμάμπη χορηγούμενη σε 240 mg Q3W.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στην τοριπαλιμάμπη, όπως εκφράστηκε από τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}), αύξησε τη δόση αναλογικά στο εύρος δόσεων από 80 έως 480 mg Q2W. Οι γεωμετρικές μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις (C_{min}) σε σταθερή κατάσταση υπολογίστηκαν στο ΦΚ μοντέλο πληθυσμού σε 26,3 µg/mL σε ασθενείς που λάμβαναν 240 mg κάθε 3 εβδομάδες. Η μέση συσσώρευση της C_{min} σε σταθερή κατάσταση είναι 2,7 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη C_{min} μετά την πρώτη δόση.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Οι σχέσεις έκθεσης-ανταπόκρισης της τοριπαλιμάμπης για την αποτελεσματικότητα είναι ουσιαστικά επίπεδες στο εύρος των εκθέσεων που επιτεύχθηκαν για το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα στη μελέτη JUPITER-02 και για το OSCC στη μελέτη JUPITER-06. Οι σχέσεις έκθεσης-ανταπόκρισης της

τοριπαλιμάμπης για την ασφάλεια έδειξαν αρνητικές (αντίστροφες) σχέσεις στο εύρος των εκθέσεων που επιτεύχθηκαν. Ωστόσο, αυτό είναι πιθανώς τεχνούργημα που αντικατοπτρίζει τη συσσώρευση της τοριπαλιμάμπης.

Η προσδοκώμενη πλήρης κατάληψη των υποδοχέων του PD-1 στα ανοσοκύτταρα επιτεύχθηκε σε εκθέσεις κάτω των μέσων κατώτατων συγκεντρώσεων μετά την πρώτη δόση και τη σταθερή κατάσταση σε δόση 240 mg Q3W.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της τοριπαλιμάμπης με βάση την ηλικία (εύρος: 19 έως 85 έτη), το σωματικό βάρος (εύρος: 39 έως 164 kg), το φύλο, την ταυτόχρονη χημειοθεραπεία, την ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, την ήπια ηπατική δυσλειτουργία, το φορτίο του όγκου και τον πρωτοπαθή καρκίνο.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι επιδράσεις της νεφρικής δυσλειτουργίας με βάση την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης στην κάθαρση και τον όγκο κατανομής της τοριπαλιμάμπης, αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ως προς την κάθαρση ή τον όγκο κατανομής ανάμεσα στους ασθενείς με ήπια (CL_{Cr} 60 έως 89 mL/min, n=483) ή μέτρια (CL_{Cr} 30 έως 59 mL/min, n=114) νεφρική δυσλειτουργία και στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της σοβαρής (CL_{Cr} 15 έως 29 mL/min) νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τοριπαλιμάμπης δεν έχει μελετηθεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι επιδράσεις της ηπατικής δυσλειτουργίας χρησιμοποιώντας το σύστημα βαθμολόγησης των Κοινών Κριτηρίων ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI CTCAE) των ΗΠΑ για την ηπατική δυσλειτουργία στην κάθαρση και τον όγκο κατανομής της τοριπαλιμάμπης, αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ως προς την κάθαρση ή τον όγκο κατανομής ανάμεσα στους ασθενείς με ήπια (Βαθμός 1, n=166) ηπατική δυσλειτουργία [ολική χολερυθρίνη έως και 1,5 φορά το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ή ολική χολερυθρίνη εντός των φυσιολογικών ορίων και ασπартική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) > 1 και ≤ 3 ULN] και τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Στις κλινικές μελέτες της τοριπαλιμάμπης εντάχθηκε περιορισμένος αριθμός ασθενών με μέτρια (Βαθμός 2, n=1, ολική χολερυθρίνη > 1,5 έως 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε AST) ηπατική δυσλειτουργία και δεν εντάχθηκε κανένας ασθενής με σοβαρή (Βαθμός 3, ολική χολερυθρίνη > 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε AST) ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τον έλεγχο ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης ή γονοτοξικότητας της τοριπαλιμάμπης.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τοριπαλιμάμπη για να αξιολογηθεί η επίδρασή της στην αναπαραγωγή και στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Μια κεντρική λειτουργία του μονοπατιού των PD-1/PD-L1 είναι η διατήρηση της κύησης συντηρώντας τη μητρική ανοσολογική ανοχή στο έμβρυο. Σε μοντέλα κύησης με ποντικούς, ο αποκλεισμός της σηματοδότησης του PD-L1 διαπιστώθηκε ότι διαταράσσει την ανοχή στο έμβρυο και αυξάνει την εμβρυϊκή απώλεια.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με τοριπαλιμάμπη. Σε τοξικολογικές μελέτες διάρκειας 4 και 26 εβδομάδων με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε πιθήκους cynomolgus, δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες ή αξιοσημείωτες επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών και των θηλυκών. Ωστόσο, τα ζώα εκείνα πιθανώς δεν ήταν σεξουαλικά ώριμα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Μαννιτόλη
Πολυσορβικό 80
Χλωριούχο νάτριο
Κιτρικό νάτριο διϋδρικό
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
3 χρόνια.

Μετά την αραίωση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση μετά την αραίωση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C ή σε θερμοκρασία 20 °C έως 25 °C. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 από ουδέτερο βοριοπυρίτιο, σφραγισμένο με ελαστικό πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο και με αποσπώμενη σφράγιση (από αλουμίνιο) 20 mm, το οποίο περιέχει 6 mL πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία

- Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για σωματίδια και αποχρωματισμό. Το διάλυμα είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια.
- Αραιώστε το LOQTORZI πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση.
- Αντλήστε τον απαιτούμενο όγκο του LOQTORZI και εισάγετέ τον αργά σε σάκο έγχυσης 100 mL ή 250 mL που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Μην το ανακινείτε. Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 1 mg/mL και 3 mg/mL.

Χορήγηση

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα ενδοφλεβίως χρησιμοποιώντας αντλία έγχυσης με αποστειρωμένο φίλτρο σε σειρά (μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα ή 0,22 μικρόμετρα).
- Πρώτη έγχυση: εγχύστε σε διάστημα τουλάχιστον 60 λεπτών.
- Επακόλουθες εγχύσεις: εάν δεν παρουσιαστούν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, οι επακόλουθες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών.
- Μη χορηγείτε ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.
- Όταν χορηγείται την ίδια ημέρα με τη χημειοθεραπεία, το LOQTORZI θα πρέπει να χορηγείται πριν από τη χημειοθεραπεία.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1853/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19-09-2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίζει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το LOQTORZI όλοι οι επαγγελματίες υγείας οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφούν και να χρησιμοποιούν το LOQTORZI έχουν πρόσβαση στην κάρτα προειδοποίησης ασθενούς ή την έχουν προμηθευτεί.

Η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς θα περιέχει τις εξής βασικές πληροφορίες:

- Η θεραπεία με το LOQTORZI μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για:
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα
 - Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινοπάθειες
 - Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες
- Σημεία ή συμπτώματα που εγείρουν ανησυχία για την ασφάλεια και τότε πρέπει να ζητείται βοήθεια από επαγγελματία υγείας (ΕΥ).
- Στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού που συνταγογραφεί το LOQTORZI
- Είναι σημαντικό ο ασθενής να έχει πάντοτε μαζί του την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και να τη δείχνει σε κάθε ιατρική επίσκεψη στους επαγγελματίες υγείας εκτός του ιατρού που το συνταγογραφεί (π.χ. επαγγελματίες υγείας στο τμήμα επειγόντων περιστατικών).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LOQTORZI 240 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τοριπαλιμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε mL πυκνού διαλύματος περιέχει 40 mg τοριπαλιμάμπης.
Ένα φιαλίδιο των 6 mL περιέχει 240 mg τοριπαλιμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, μαννιτόλη, πολυσορβικό 80, χλωριούχο νάτριο, κιτρικό νάτριο
διυδρικό, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

240 mg/6 mL

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του αραιωμένου φαρμάκου.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1853/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΛΟQTORZI 240 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τοριπαλιμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP Ανατρέξτε στην επισήμανση του περιέκτη για την ημερομηνία λήξης. Καταγράψτε την ημερομηνία και την ώρα ανοίγματος του φιαλιδίου για αραίωση.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

240 mg/6 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

LOQTORZI 240 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τοριπαλιμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Είναι σημαντικό να έχετε μαζί σας την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το LOQTORZI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το LOQTORZI
3. Πώς σας χορηγείται το LOQTORZI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το LOQTORZI
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το LOQTORZI και ποια είναι η χρήση του

Το LOQTORZI περιέχει τη δραστική ουσία τοριπαλιμάμπη, η οποία είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, ένας τύπος πρωτεΐνης σχεδιασμένης να αναγνωρίζει και να συνδέεται με μια συγκεκριμένη στοχευόμενη ουσία στον οργανισμό.

Το LOQTORZI χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- ενός τύπου καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου που ονομάζεται ρινοφαρυγγικός καρκίνος και ξεκινά στο άνω τμήμα του λαιμού πίσω από τη μύτη και κοντά στη βάση του κρανίου. Χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος ή έχει επανέλθει μετά από προηγούμενη θεραπεία και δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση.
- ενός τύπου καρκίνου του οισοφάγου που ονομάζεται πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου. Χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση, έχει επανέλθει μετά από προηγούμενη θεραπεία ή έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.

Το LOQTORZI χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Είναι σημαντικό να διαβάσετε τα φύλλα οδηγιών χρήσης και αυτών των φαρμάκων. Εάν έχετε απορίες σχετικά με το LOQTORZI ή με αυτά τα άλλα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η δραστική ουσία του LOQTORZI, η τοριπαλιμάμπη, δρα μέσω της σύνδεσής της σε μια στοχευόμενη πρωτεΐνη που ονομάζεται υποδοχέας προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1). Ο PD-1 μπορεί να απενεργοποιήσει τη δράση των T λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που συνιστά μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος, της φυσικής άμυνας του οργανισμού), γεγονός που εμποδίζει το ανοσοποιητικό σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο. Μέσω της σύνδεσης στον PD-1, η τοριπαλιμάμπη αποκλείει τη δράση του και εμποδίζει την απενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων. Αυτό βοηθά να αυξηθεί η δράση τους κατά του καρκίνου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το LOQTORZI

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το LOQTORZI

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τοριπαλιμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν λάβετε το LOQTORZI εάν:

- έχετε αυτοάνοση νόσο (μια ασθένεια όπου ο οργανισμός επιτίθεται στα δικά του κύτταρα)
- έχετε προβλήματα με τους πνεύμονες ή αναπνευστικά προβλήματα (ονομάζεται πνευμονίτιδα)
- έχετε ενημερωθεί ότι ο καρκίνος σας έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλό σας
- έχετε ενεργό ιογενή λοίμωξη του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας B (HBV) ή της ηπατίτιδας C (HCV)
- έχετε ενεργό φυματίωση (TB)
- έχετε λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS)
- έχετε ηπατική βλάβη
- έχετε νεφρική βλάβη
- έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλαστοκύτταρα) όπου χρησιμοποιήθηκαν βλαστοκύτταρα από δότη (αλλογενής)
- επί του παρόντος παίρνετε φάρμακα για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος. Παράδειγμα τέτοιων φαρμάκων είναι τα κορτικοστεροειδή, όπως η πρεδνιζόνη.

Εάν κάτι από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε σίγουροι), απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το LOQTORZI.

Όταν πάρετε το LOQTORZI, μπορεί να εμφανίσετε ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να είναι απειλητικές για τη ζωή και μπορεί να παρουσιαστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή ακόμα και μετά το τέλος της θεραπείας. Μπορεί να εμφανίσετε περισσότερες από μία ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτόχρονα.

Εάν έχετε κάποια από τις ακόλουθες παθήσεις, τηλεφωνήστε ή μεταβείτε αμέσως στον γιατρό σας:

- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα: δύσπνοια, θωρακικό άλγος ή βήχα.
- φλεγμονή του παχέος εντέρου (κολίτιδα), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα: διάρροια ή περισσότερες κενώσεις απ' ό,τι συνήθως, μαύρα, πρισσώδη, κολλώδη κόπρανα ή κόπρανα με αίμα ή βλέννη, σοβαρό πόνο ή ευαισθησία στο στομάχι.
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα: ναυτία ή έμετο, αίσθημα λιγότερης πείνας, πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών, σκούρα ούρα, ή εμφάνιση αιμορραγίας ή μωλωπισμού πιο εύκολα από το φυσιολογικό.
- φλεγμονή των ενδοκρινών αδένων (ιδιαίτερα του θυρεοειδούς, της υπόφυσης και των επινεφριδίων), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα: γρήγορο καρδιακό παλμό, απώλεια σωματικού βάρους, αυξημένη εφίδρωση, αύξηση σωματικού βάρους, τριχόπτωση, αίσθηση ψύχους, δυσκοιλιότητα, βαθύτερη φωνή, μυϊκό άλγος, ζάλη ή λιποθυμία, κεφαλαλγίες που δεν υποχωρούν ή ασυνήθιστες κεφαλαλγίες.
- διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης (οξύ στο αίμα που παράγεται από τον διαβήτη), ο οποίος μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα: αίσθημα περισσότερης πείνας ή δίψας απ' ό,τι συνήθως, ανάγκη για συχνότερη ούρηση ή απώλεια σωματικού βάρους, αίσθημα κούρασης ή αίσθημα ναυτίας, πόνο στο στομάχι, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία, αίσθημα γλυκιάς οσμής στην αναπνοή, αίσθημα γλυκιάς ή μεταλλικής γεύσης στο στόμα, ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα.

- φλεγμονή των νεφρών (νεφρίτιδα), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα: μεταβολή της ποσότητας ή του χρώματος των ούρων.
- φλεγμονή του δέρματος, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα: εξάνθημα, φαγούρα, φλύκταινες στο δέρμα, ξεφλούδισμα του δέρματος ή πληγές στο δέρμα, ή/και έλκη στο στόμα ή στο τοίχωμα της μύτης, του λαιμού ή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων.
- φλεγμονή του καρδιακού μυός (μυοκαρδίτιδα), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα: δύσπνοια, ακανόνιστο καρδιακό παλμό, αίσθημα κούρασης ή θωρακικό άλγος.
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα: μυϊκό άλγος ή αδυναμία.
- φλεγμονή του ραγοειδούς χιτώνα, το στρώμα κάτω από το λευκό μέρος του βολβού του ματιού (ραγοειδίτιδα), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει αλλαγή στην όραση.
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα: κοιλιακό άλγος, ναυτία ή έμετο.
- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης (κυστίτιδα), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα: επώδυνη ούρηση και αίμα στα ούρα.
- φλεγμονή των αρθρώσεων (αρθρίτιδα/αρθραλγία), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα: επώδυνες, κόκκινες ή διογκωμένες αρθρώσεις ή μόνιμη βλάβη στις αρθρώσεις.
- αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν τα εξής συμπτώματα: πυρετό, ρίγη, φαγούρα ή εξάνθημα, ναυτία και χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- προβλήματα σε άλλα μέρη του σώματος (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»)

Ο γιατρός μπορεί να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα για την πρόληψη πιο σοβαρών επιπλοκών και τη μείωση των συμπτωμάτων σας, να διακόψει προσωρινά την επόμενη δόση του LOQTORZI ή να διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας με το LOQTORZI. Σημειώστε ότι αυτά τα σημεία και συμπτώματα είναι μερικές φορές καθυστερημένα και μπορεί να εμφανιστούν εβδομάδες ή μήνες μετά την τελευταία δόση σας. Πριν από τη θεραπεία ο γιατρός σας θα ελέγξει τη γενική κατάσταση της υγείας σας. Επίσης, θα υποβάλλεστε σε εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Η χρήση του LOQTORZI μπορεί να προκαλέσει την απόρριψη μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων (όπως μοσχευμάτων νεφρού, πνεύμονα, καρδιάς ή ήπατος) σε ασθενείς που έλαβαν τέτοια μοσχεύματα ή επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD), σε άτομα με μόσχευμα μυελού των οστών (βλαστοκυττάρων) που χρησιμοποιεί βλαστοκυττάρων από δότη (αλλογενής). Οι επιπλοκές αυτές μπορεί να είναι σοβαρές και να οδηγήσουν στον θάνατο. Μπορούν να εμφανιστούν εάν υποβλήθηκατε σε τέτοιου είδους μεταμόσχευση στο παρελθόν ή εάν πρόκειται να υποβληθείτε στο μέλλον. Ο γιατρός θα σας παρακολουθεί για σημεία και συμπτώματα αυτών των επιπλοκών, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα, φλεγμονή του ήπατος, κοιλιακό άλγος ή διάρροια.

Παιδιά και έφηβοι

Το LOQTORZI δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, επειδή δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και LOQTORZI

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας

- Εάν παίρνετε φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως κορτικοστεροειδή (για παράδειγμα πρεδνιζόνη). Τα φάρμακα αυτά μπορεί να εμποδίσουν τη δράση του LOQTORZI. Ωστόσο, από τη στιγμή που λαμβάνετε θεραπεία με το LOQTORZI, ο γιατρός μπορεί να σας χορηγήσει κορτικοστεροειδή για να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανίσετε με το LOQTORZI. Ενδέχεται επίσης να σας χορηγηθούν κορτικοστεροειδή πριν από τη λήψη του LOQTORZI σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για την πρόληψη ή/και την αντιμετώπιση της ναυτίας, του έμετου και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία.
- Εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μην πάρετε άλλα φάρμακα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας χωρίς προηγούμενη συνεννόηση με τον γιατρό σας.

Κύηση

- Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το LOQTORZI εάν είστε έγκυος, εκτός εάν το συστήσει ειδικά ο γιατρός σας.
- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.
- Το LOQTORZI μπορεί να προκαλέσει επιβλαβείς επιδράσεις ή θάνατο στο αγέννητο μωρό σας.
- Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη για όσο χρονικό διάστημα υποβάλλεστε σε θεραπεία με το LOQTORZI και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Θηλασμός

- Εάν θηλάζετε, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για συμβουλές πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.
- Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του LOQTORZI.
- Δεν είναι γνωστό εάν το LOQTORZI περνά στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το LOQTORZI μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων, καθώς το αίσθημα ζάλης ή κούρασης είναι πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια. Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα εκτός εάν είστε σίγουροι ότι νιώθετε καλά.

Το LOQTORZI περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Ωστόσο, πριν σας χορηγηθεί το LOQTORZI αναμειγνύεται με ένα διάλυμα που περιέχει νάτριο. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη άλατος.

3. Πώς χορηγείται το LOQTORZI

Το LOQTORZI θα σας χορηγείται σε νοσοκομείο ή κλινική υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Η συνιστώμενη δόση είναι 240 mg κάθε 3 εβδομάδες. Αυτή θα σας χορηγείται από τον γιατρό σας ως έγχυση (στάγδην) μέσα σε φλέβα. Η έγχυση θα διαρκέσει περίπου 60 λεπτά την πρώτη φορά. Η διάρκεια αυτή μπορεί να ελαττωθεί σε περίπου 30 λεπτά για τις επακόλουθες δόσεις.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες χρειάζεστε.

Το LOQTORZI χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Θα σας χορηγείται πρώτα το LOQTORZI και στη συνέχεια τα άλλα φάρμακα.

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού για τη λήψη του LOQTORZI

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή το νοσοκομείο για να προγραμματίσετε εκ νέου το ραντεβού σας. Είναι πολύ σημαντικό να μη χάσετε καμία δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε το LOQTORZI

Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Μη διακόψετε τη θεραπεία με το LOQTORZI εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς

Σημαντικές πληροφορίες από αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης υπάρχουν στην κάρτα προειδοποίησης ασθενούς που σας έχει δοθεί από τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να φυλάξετε αυτήν την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και να τη δείχνετε στον/στη σύντροφο ή στους φροντιστές σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να οδηγήσουν σε νοσηλεία ή θάνατο παρατίθενται παρακάτω ανά συχνότητα.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- Φλεγμονή του δέρματος (σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές αντιδράσεις)
- Φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- Φλεγμονή του καρδιακού μυός (μυοκαρδίτιδα)
- Φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα)
- Φλεγμονή του παχέος εντέρου (κολίτιδα)
- Φλεγμονή των επινεφριδίων (επινεφριδιακή ανεπάρκεια)
- Φλεγμονή των νεφρών (νεφρίτιδα)
- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία οφειλόμενη σε δυσλειτουργίες του ανοσολογικού συστήματος)
- Φλεγμονή του θυρεοειδούς (υπερθυρεοειδισμός/θυρεοειδίτιδα)
- Φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένος (υποθυρεοειδισμός)
- Φλεγμονή των κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη (σακχαρώδης διαβήτης/υπεργλυκαιμία)
- Φλεγμονή της υπόφυσης (υποφυσίτιδα)
- Αντίδραση έγχυσης

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- Φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- Φλεγμονή της ουροδόχου κύστης (κυστίτιδα)
- Φλεγμονή των αρθρώσεων (αρθρίτιδα/αρθραλγία)

Προβλήματα σε άλλα μέρη του οργανισμού/Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για την τορπιταλιδόλη, αλλά έχουν αναφερθεί με αυτήν την κατηγορία φαρμάκων)

- Φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα: σύγχυση, πυρετό, προβλήματα μνήμης ή επιληπτική κρίση
- Μυασθενικό σύνδρομο, μια πάθηση κατά την οποία οι μύες καθίστανται αδύναμοι και υπάρχει ταχεία κόπωση των μυών
- Φλεγμονή των νεύρων, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain Barré: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αδυναμία στους μυς των χεριών και των ποδιών ή στους μυς του προσώπου, διπλή όραση και αίσθημα μυρμηγκιάσματος στα άκρα των χεριών και των ποδιών
- Ραβδομυόλυση, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολία στην κάμψη των μυών και των αρθρώσεων, μυϊκό σπασμό
- Απόρριψη μοσχεύματος οργάνου
- Φλεγμονή του ραγοειδούς χιτώνα (ραγοειδίτιδα)

Εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια ή επικοινωνήστε αμέσως με τον επαγγελματία υγείας σας.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με τορπιταλιδόλη:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μειωμένη όρεξη
- απώλεια σωματικού βάρους
- κόπωση (αίσθημα κούρασης)
- πυρεξία (πυρετός)
- βήχας
- κοιλιακό άλγος (πόνος στην κοιλιά)
- άλγος
- ναυτία (αίσθημα ναυτίας)
- έμετος
- διάρροια/κολίτιδα (φλεγμονή του παχέος εντέρου)
- δυσκοιλιότητα
- νευροπάθεια (βλάβη των νεύρων)
- αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- θρομβοπενία (χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων, συστατικών που βοηθούν το αίμα να πήζει)
- λευκοπενία (χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων)
- ουδετεροπενία (χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων)
- λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (λοίμωξη της μύτης και του λαιμού)
- υπονατριαιμία (χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα)
- υποπρωτεϊναιμία (χαμηλά επίπεδα πρωτεϊνών στο αίμα)
- υποκαλσιαιμία (χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν αδυναμία, μυϊκές κράμπες, αίσθημα μυρμηγκιάσματος και διαταραχή του καρδιακού ρυθμού)
- υπεργλυκαιμία (υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα)
- υπερουριχαιμία (υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, ενός υποπροϊόντος του μεταβολισμού)
- υπερχοληρυθριναιμία (υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα, ενός προϊόντος διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών)
- πρωτεϊνουρία (περίσσεια πρωτεϊνών στα ούρα)
- αιματουρία (αίμα στα ούρα)
- εξάνθημα συμπεριλαμβανομένης φλεγμονής του δέρματος, φαγούρα, φλύκταινες στο δέρμα, ξεφλούδισμα του δέρματος ή πληγές στο δέρμα, δερματικό πρόβλημα όμοιο με ακμή
- κνησμός (φαγούρα)
- άλγος
- μυοσκελετικό (μύες και οστά) άλγος
- υποθυρεοειδισμός (υποδραστήριοι θυρεοειδείς αδένες με εξάντληση, αύξηση σωματικού βάρους και αλλαγές στο δέρμα και στα μαλλιά)
- αρρυθμία (μη φυσιολογικός ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων της λειτουργίας του θυρεοειδούς
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων ούρων

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- έμετος, φούσκωμα και διάταση κοιλιάς, παλινδρόμηση οξέος, αίμα στα κόπρανα
- ελάττωση της ροής του περιεχομένου του εντέρου ή εντερική απόφραξη
- πληγές ή αίσθημα καύσου στο στόμα, στα ούλα, στον λαιμό ή στον οισοφάγο, ξηρό στόμα, οδονταλγία
- υπερδραστήριοι θυρεοειδείς αδένες
- ρίγη, γριπώδης συνδρομή
- άλγος (στους μύς, στα οστά, στους λεμφαδένες, στον θώρακα)
- διαταραχή του οφθαλμού (ξηροφθαλμία ή οφθαλμικός κνησμός, καταρράκτης)
- νεφρική βλάβη
- δύσπνοια, φλεγμονή των πνευμόνων, υγρό γύρω από τους πνεύμονες, ρινορραγία, αιμόπτυση, συμφόρηση ή ερεθισμός της ανώτερης αναπνευστικής οδού
- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (εμφάνιση μωλωπισμού ή αιμορραγίας πιο εύκολα)
- πρόβλημα ύπνου, μεταβολή της διάθεσης

- νυχτερινή εφίδρωση, αυξημένη εφίδρωση
- φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή άλγος καύσου, κεφαλαλγία, ζάλη
- λοίμωξη του πνεύμονα, ουρολοίμωξη, λοίμωξη, λοιμώξεις του ωτός, μυκητίαση του στόματος, λοίμωξη από ιό του έρπητα
- αλλαγή του χρώματος σε τμήματα της επιφάνειας του δέρματος (συμπεριλαμβανομένων της απώλειας της μελάγχρωσης και της λεύκης), τριχόπτωση, ξηρό δέρμα, αλλαγές στο χρώμα των τριχών, αυξημένη ευαισθησία στο ηλιακό φως, ξεφλούδισμα του δέρματος ή πληγές στο δέρμα
- μυϊκή αδυναμία
- φλεγμονή του ήπατος
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, πηγματα αίματος, άλγος του καρκίνου
- διαταραχή του ωτός, ωταλγία, κουδούνισμα, απώλεια ακοής, θάμβος οράσεως
- λοίμωξη του πνεύμονα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ουρολοίμωξη

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- φλεγμονή του στομάχου
- φλεγμονή του παγκρέατος
- διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης
- μυϊκό άλγος
- δυσανεξία στη θερμοκρασία, δίψα
- δυσκολία στην αναπνοή, συρίττουσα αναπνοή, βράγχος
- συμφόρηση παραρρινίου κόλπου, μη φυσιολογικός ήχος ομιλίας
- αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση του φαρμάκου
- αλλαγή στην αίσθηση της γεύσης, υπνηλία, διαταραχή της ομιλίας
- επιπεφυκίτιδα, ουλίτιδα, λοιμώξεις του δέρματος και του υποδόριου ιστού
- φλεγμονή των αρθρώσεων, προβολή δίσκου, μυϊκοί σπασμοί
- ηπατικός πόνος, φλεγμονή της χοληδόχου κύστης
- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια, φλεγμονή της υπόφυσης
- που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, φλεγμονή του θυρεοειδούς
- συσσώρευση υγρού γύρω από την καρδιά, φλεγμονή του καρδιακού μυός, βλάβη του καρδιακού μυός
- αιμορραγία του όγκου, ρήξη του όγκου
- οίδημα γεννητικών οργάνων, οίδημα οσχέου
- φλεγμονή του ματιού (που προκαλεί πόνο και ερυθρότητα στο μάτι), προβλήματα στη συντονισμένη κίνηση των ματιών, διόγκωση του οπτικού νεύρου
- αλλεργική αντίδραση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- αέρια στο έντερο, απώλεια αίσθησης στο στόμα, διογκωμένη ή αποχρωματισμένη γλώσσα
- φλεγμονή των στρωμάτων που καλύπτουν τους πνεύμονες, αυξημένη ποσότητα πτυέλων
- πάχυνση φωνητικής χορδής
- εκκολπωματίτιδα
- φλεγμονή του δέρματος (πάχυνση, ορισμένες φορές εμφάνιση φολίδων κατά την ανάπτυξη του δέρματος, χρόνια φαγούρα ή φολίδωση, δερματικό άλγος)
- φλεγμονή των μυών, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μυϊκό άλγος ή αδυναμία (μυοσίτιδα) και θα μπορούσε να συσχετίζεται με εξάνθημα (δερματομυοσίτιδα)
- φλεγμονή του υποδόριου λίπους, μώλωπες στο δέρμα
- υπερδραστικός παραθυρεοειδής αδένας, μειωμένη δραστηριότητα της υπόφυσης
- παράλυση των άκρων, διαταραχή της προσοχής
- ανεύρυσμα αορτής
- μη φυσιολογική έμμηνος ρύση
- κοιλιακό έκκριμα ή φαγούρα ή πόνος στο δέρμα έξω από τον κόλπο
- απώλεια ακοής, αίσθημα απώλειας της ισορροπίας
- διόγκωση και φαγούρα στο βλέφαρο, υπερμετροπία

- λοίμωξη

Επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται αμέσως παραπάνω.

Αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων

Το LOQTORZI μόνο του ή σε συνδυασμό μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων που πραγματοποιούνται από τον γιατρό σας. Αυτές περιλαμβάνουν:

- μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων αυξημένων ποσοτήτων των ηπατικών ενζύμων ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, γ-γλουταμυλτρανσφεράση ή αλκαλική φωσφατάση στο αίμα σας)
- μη φυσιολογικές εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας (αυξημένες ποσότητες κρεατινίνης ή άλλων αποβλήτων, ουρικό οξύ, ουρία στο αίμα σας, αύξηση του αριθμού των κυττάρων ή της ποσότητας των πρωτεϊνών στα ούρα, μη φυσιολογική ποσότητα αποβλήτων στα ούρα)
- αυξημένο επίπεδο του ενζύμου που διασπά τα λίπη και του ενζύμου που διασπά το άμυλο
- μειωμένη ποσότητα καλίου, ασβεστίου, νατρίου, μαγνησίου, χλωριούχων ενώσεων, φωσφορικών αλάτων και πρωτεϊνών στο αίμα
- αυξημένη ποσότητα ασβεστίου, καλίου, μαγνησίου, νατρίου ή φωσφορικών αλάτων στο αίμα
- αυξημένο επίπεδο μυϊκών ενζύμων στο αίμα
- μη φυσιολογικές εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς, θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα, αυξημένο σωματικό βάρος
- μη φυσιολογικά λιπίδια και πρωτεΐνες στο αίμα
- αλλαγές στην οξεοβασική ισορροπία στο αίμα
- μείωση σε περισσότερους από έναν τύπους αιμοσφαιρίων (λευκά αιμοσφαίρια, ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια)
- αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια, ουδετερόφιλα, μη φυσιολογικός αριθμός ηωσινοφίλων, αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων
- αύξηση ή μείωση των επιπέδων στο αίμα των ορμονών που εκκρίνουν οι ενδοκρινείς αδένες
- μη φυσιολογική εξέταση καρδιακής λειτουργίας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το LOQTORZI

Το LOQTORZI θα σας χορηγείται σε νοσοκομείο ή κλινική και οι επαγγελματίες υγείας θα είναι υπεύθυνοι για τη φύλαξή του.

Εάν σας δοθεί ένα κουτί LOQTORZI, ο τρόπος με τον οποίο θα πρέπει να φυλάσσεται είναι ο εξής:

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Εάν το αραιωμένο διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 25 °C) για έως και 8 ώρες ή σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για έως και 24 ώρες από τη στιγμή της αραιώσης έως το τέλος της χορήγησης.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν περιέχει ορατά σωματίδια.

- Να μη φυλάσσετε αχρησιμοποίητο φάρμακο για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το LOQTORZI

- Η δραστική ουσία είναι η τοριπαλιμάμπη.

Ένα φιαλίδιο πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση των 6 mL περιέχει 240 mg τοριπαλιμάμπης.

Κάθε mL πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 40 mg τοριπαλιμάμπης.

- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, μαννιτόλη, πολυσορβικό 80, χλωριούχο νάτριο, κιτρικό νάτριο διυδρικό (Παράγραφος 2 «Το LOQTORZI περιέχει νάτριο») και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του LOQTORZI και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το LOQTORZI παρέχεται ως διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα ουσιαστικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

Είναι διαθέσιμο σε κουτιά που περιέχουν ένα γυάλινο φιαλίδιο, το οποίο περιέχει 6 mL πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προετοιμασία

- Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για σωματίδια και αποχρωματισμό. Το διάλυμα είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια.
- Αραιώστε το LOQTORZI πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση.
- Αντλήστε τον απαιτούμενο όγκο του LOQTORZI και εισάγετέ τον αργά σε σάκο έγχυσης 100 mL ή 250 mL που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Μην το ανακινείτε. Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 1 mg/mL και 3 mg/mL.

Χορήγηση

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα ενδοφλεβίως χρησιμοποιώντας αντλία έγχυσης με αποστειρωμένο φίλτρο σε σειρά (μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα ή 0,22 μικρόμετρα).
- Πρώτη έγχυση: εγχύστε σε διάστημα τουλάχιστον 60 λεπτών.
- Επακόλουθες εγχύσεις: εάν δεν παρουσιαστούν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, οι επακόλουθες εγχύσεις μπορεί να χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών.
- Μη χορηγείτε ταυτόχρονα άλλα φάρμακα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.
- Όταν χορηγείται την ίδια ημέρα με τη χημειοθεραπεία, το LOQTORZI θα πρέπει να χορηγείται πριν από τη χημειοθεραπεία.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.