

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LOQTORZI 240 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de concentrado para solución para perfusión contiene 240 mg de toripalimab.

Cada mililitro de concentrado para solución para perfusión contiene 40 mg de toripalimab.

Toripalimab es un anticuerpo monoclonal humanizado (AcM) del tipo inmunoglobulina G4 (IgG4), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial de 6 ml contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio y 1,2 mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarillenta, esencialmente exenta de partículas visibles. El concentrado para solución para perfusión tiene un pH de 5,5-6,5 y una osmolalidad de 260-340 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

LOQTORZI, en combinación con cisplatino y gemcitabina, está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma nasofaríngeo recidivante, no susceptible de cirugía ni radioterapia, o metastásico.

LOQTORZI, en combinación con cisplatino y paclitaxel, está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma epidermoide esofágico irresecable, en estadio avanzado, recidivante o metastásico.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento deben instaurarlo y supervisarlo médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

La pauta posológica recomendada de LOQTORZI es de 240 mg cada 3 semanas (c3sem) en forma de perfusión intravenosa de 60 minutos de duración para la primera perfusión. Si no se producen reacciones significativas relacionadas con la perfusión durante la primera perfusión, las perfusiones posteriores podrán administrarse en 30 minutos.

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses.

Modificaciones de la dosis

En la tabla 1 se proporcionan las modificaciones recomendadas para tratar las reacciones adversas.

Ver la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de otros productos que se utilizarán en combinación con LOQTORZI.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas del tratamiento para LOQTORZI

Reacción adversa	Gravedad ¹	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas inmunomediadas		
Neumonitis	Grado 2	Interrumpir temporalmente ²
	Grados 3 o 4	Suspender permanentemente
Diarrea/colitis	Grados 2 o 3	Interrumpir temporalmente ²
	Grado 4	Suspender permanentemente
Hepatitis	Elevaciones de aspartato aminotransferasa (ASAT)/ alanina aminotransferasa (ALAT) a más de 3 y hasta 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o Elevaciones de la bilirrubina total a más de 1,5 y hasta 3 veces el LSN	Interrumpir temporalmente ²
	Elevaciones de ASAT o ALAT a más de 5 veces el LSN o Elevaciones de la bilirrubina total a más de 3 veces el LSN	Suspender permanentemente
Endocrinopatías	Insuficiencia suprarrenal o hipofisitis de grados 2-4	Interrumpir temporalmente hasta que se consiga la estabilidad clínica con el tratamiento de reposición hormonal ²
	Hipertiroidismo o tiroiditis de grados 3 o 4	Interrumpir temporalmente hasta que se consiga la estabilidad clínica con el tratamiento médico apropiado
	Diabetes <i>mellitus</i> de grados 3 o 4	Interrumpir temporalmente hasta que se consiga la estabilidad clínica con un tratamiento antihiper glucemiante (insulina)
	Hipotiroidismo de grados 1 a 4	Administrar tratamiento de reposición hormonal sin interrumpir el tratamiento con toripalimab

Reacción adversa	Gravedad ¹	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas inmunomediadas		
Nefritis con disfunción renal	Creatinina en sangre elevada de grados 2 o 3	Interrumpir temporalmente ²
	Creatinina en sangre elevada de grado 4	Suspender permanentemente
Enfermedades cutáneas exfoliativas	Sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (EMESS)	Interrumpir temporalmente ²
	SSJ, NET o EMESS confirmados	Suspender permanentemente
Miocarditis	Grados 2, 3 o 4	Suspender permanentemente
Miositis	Grados 2 o 3	Interrumpir temporalmente o suspender permanentemente, dependiendo de la gravedad ²
	Grado 4	Suspender permanentemente
Otras reacciones adversas (incluidas, entre otras, reacciones adversas neurológicas, pancreatitis, iritis, uveítis, cistitis inmunomediada y artritis inflamatoria inmunomediada)	Grados 2 o 3	Interrumpir temporalmente o suspender permanentemente, dependiendo del tipo y de la gravedad ²
	Grado 4	Suspender permanentemente
Reacciones relacionadas con la perfusión		
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grados 1 o 2	Interrumpir temporalmente la perfusión o ralentizar su velocidad
	Grados 3 o 4	Detener la perfusión. Suspender permanentemente

¹ Según los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI) en su versión 5.0.

² Reanudar el tratamiento con LOQTORZI en los pacientes que presenten resolución de la reacción adversa a un grado 0-1 después de la disminución progresiva de la dosis de corticoesteroides. Suspender permanentemente si no se ha alcanzado un grado inferior al grado 1 en las 12 semanas posteriores a instaurar el tratamiento con corticoesteroides o no ha sido posible reducir el tratamiento con prednisona a una dosis de 10 mg al día o inferior (o el equivalente de otro corticoesteroide) en las 12 semanas siguientes al inicio del dicho tratamiento, o si no es posible la estabilización clínica de las endocrinopatías con un tratamiento de reposición hormonal.

Tarjeta de información para el paciente

Todos los médicos prescriptores de LOQTORZI deben informar a los pacientes sobre la tarjeta de información para el paciente, en la que se explica qué deben hacer si presentan cualquier síntoma de reacciones adversas inmunomediadas. El médico entregará a cada paciente la tarjeta de información para el paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de ≥ 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia renal grave que permitan hacer recomendaciones posológicas (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave que permitan hacer recomendaciones posológicas (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LOQTORZI en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

LOQTORZI es solo para uso por vía intravenosa y debe administrarse mediante perfusión. La primera perfusión debe administrarse durante 60 minutos por medio de una bomba de perfusión a través de un filtro en línea (tamaño de poro de 0,2 micrómetros o 0,22 micrómetros). Si no se producen reacciones relacionadas con la perfusión durante la primera perfusión, las perfusiones posteriores podrán administrarse en 30 minutos.

No administrar simultáneamente otros medicamentos en la misma vía intravenosa.

Cuando LOQTORZI se administre el mismo día que la quimioterapia, debe administrarse antes que esta.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones adversas inmunomediadas

Pueden producirse reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales, en pacientes tratados con anticuerpos que bloquean la vía de la proteína 1 de muerte celular programada / ligando 1 de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1/PD-L1), como toripalimab. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas suelen producirse durante el tratamiento con anticuerpos que bloquean la vía PD-1/PD-L1, los síntomas también pueden manifestarse después de la suspensión del tratamiento. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden producirse en cualquier órgano o tejido y pueden afectar a más de un órgano o sistema simultáneamente. Las reacciones adversas inmunomediadas enumeradas en esta sección no incluyen todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y mortales.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas inmunomediadas son esenciales para garantizar el uso seguro de anticuerpos que bloquean la vía PD-1/PD-L1. Debe hacerse un seguimiento estrecho de los pacientes para detectar los síntomas y signos de las reacciones adversas inmunomediadas. Debe evaluarse la bioquímica clínica (incluidas las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea) al inicio y periódicamente durante el tratamiento. En casos de sospechas de reacciones adversas inmunomediadas, debe iniciarse una evaluación diagnóstica apropiada para

descartar otras causas, como una infección. Debe instaurarse tratamiento médico sin dilación, incluida la interconsulta con un especialista cuando proceda.

El tratamiento con toripalimab debe interrumpirse temporalmente o suspenderse permanentemente, dependiendo del tipo y de la gravedad de la reacción adversa (ver sección 4.2). Si el tratamiento con toripalimab debe interrumpirse o suspenderse permanentemente, se debe administrar tratamiento sistémico con corticoesteroides (entre 1 y 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta la mejoría a grado 1 o inferior. Si se sospecha la presencia de miocarditis, instaurar tratamiento con corticoesteroides en dosis altas (p. ej., 1 g/día de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3-5 días). Tras la mejoría a grado 1 o inferior, iniciar la disminución progresiva de la dosis de los corticoesteroides. Sopesar la administración de otros inmunodepresores sistémicos en pacientes con reacciones adversas inmunomediadas que no se controlen con el tratamiento con corticoesteroides. Debe instaurarse un tratamiento de reposición hormonal para las endocrinopatías si es necesario.

El tratamiento con toripalimab puede reanudarse en las 12 semanas posteriores a la última dosis de toripalimab si la reacción adversa remite hasta un grado ≤ 1 y la dosis del corticoesteroide se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día.

El tratamiento con toripalimab debe suspenderse permanentemente en caso de reacciones adversas inmunomediadas de grado 3 que vuelvan a aparecer y de reacciones adversas inmunomediadas de grado 4, excepto si se trata de endocrinopatías que estén controladas con un tratamiento de reposición hormonal (ver secciones 4.2 y 4.8).

A continuación se exponen las recomendaciones sobre el tratamiento de reacciones adversas que no precisan necesariamente corticoesteroides sistémicos (p. ej., endocrinopatías y reacciones cutáneas).

En pacientes con enfermedad autoinmune preexistente, los datos de estudios observacionales sugieren que el riesgo de reacciones adversas inmunomediadas tras el tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario puede aumentar en comparación con el riesgo en pacientes sin enfermedad autoinmune preexistente. Además, los brotes de la enfermedad autoinmune subyacente fueron frecuentes, pero la mayoría fueron leves y controlables.

Neumonitis inmunomediada

Toripalimab puede causar neumonitis inmunomediada (ver sección 4.8). Debe vigilarse a los pacientes para detectar los signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de neumonitis debe confirmarse mediante radiografía, descartando otras causas. Deberán introducirse modificaciones en el tratamiento con toripalimab y administrar corticoesteroides, si está clínicamente indicado (ver sección 4.2 y las instrucciones para el tratamiento con corticoesteroides en la sección 4.4 anterior).

Colitis inmunomediada

Toripalimab puede causar colitis inmunomediada, que puede manifestarse con diarrea (ver sección 4.8). Deberá vigilarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis, y deberán introducirse modificaciones en el tratamiento con toripalimab y administrar antidiarreicos y corticoesteroides, si está clínicamente indicado (ver sección 4.2 y las instrucciones para el tratamiento con corticoesteroides en la sección 4.4 anterior). En los casos de colitis resistente al tratamiento con corticoesteroides, considerar la repetición del estudio diagnóstico para la detección de infecciones al objeto de descartar otras causas. Se ha notificado infección por citomegalovirus (CMV) o la reactivación de este virus en pacientes tratados con otros anticuerpos que bloquean la vía PD-1/PD-L1 con colitis inmunomediada resistente al tratamiento con corticoesteroides.

Hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada

Toripalimab puede causar hepatitis inmunomediada (ver sección 4.8). Debe vigilarse a los pacientes para detectar alteraciones en la función hepática, de forma periódica y según se indique, sobre la base de la evaluación clínica. Deberán introducirse modificaciones en el tratamiento con toripalimab (ver sección 4.2) y administrar corticoesteroides, si está clínicamente indicado (ver las instrucciones para el tratamiento con corticoesteroides en la sección 4.4 anterior).

Endocrinopatías inmunomediadas

Insuficiencia suprarrenal

Toripalimab puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria (ver sección 4.8). Debe vigilarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal. En caso de insuficiencia suprarrenal de grado 2-4, debe interrumpirse el tratamiento con toripalimab hasta lograr la estabilización clínica del paciente con el tratamiento de reposición hormonal fisiológica (ver sección 4.2).

Hipofisitis

Toripalimab puede causar hipofisitis inmunomediada (ver sección 4.8). La hipofisitis puede manifestarse con síntomas agudos asociados a efectos de masa, como cefalea, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Debe vigilarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis. En caso de hipofisitis de grado 2-4, debe interrumpirse el tratamiento con toripalimab hasta lograr la estabilización clínica del paciente con el tratamiento de reposición hormonal fisiológica (ver sección 4.2).

Trastornos tiroideos

Toripalimab puede causar trastornos tiroideos inmunomediados (ver sección 4.8). Debe vigilarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de trastornos tiroideos de forma periódica durante el tratamiento, y si está indicado en función de la evaluación clínica.

El hipotiroidismo se puede tratar con reposición hormonal sin interrumpir el tratamiento con toripalimab y sin corticoesteroides (ver sección 4.2). La tiroiditis puede manifestarse con o sin disfunción tiroidea concurrente. Se puede tratar la tiroiditis y el hipertiroidismo sintomáticamente mediante inhibición tiroidea y/o terapia con corticoesteroides en caso de tiroiditis aguda. El tratamiento con toripalimab debe interrumpirse en caso de tiroiditis o hipertiroidismo de grado ≥ 3 hasta que se controlen con el tratamiento farmacológico y el paciente esté clínicamente estable. Debe vigilarse a los pacientes para detectar la presencia de hipotiroidismo, que puede producirse después del hipertiroidismo o la tiroiditis. Debe hacerse un seguimiento de la función tiroidea y de las concentraciones hormonales para garantizar una reposición hormonal adecuada.

Diabetes mellitus de tipo 1, que puede manifestarse con cetoacidosis diabética

Toripalimab puede causar diabetes mellitus de tipo 1 inmunomediada (ver sección 4.8). Debe vigilarse a los pacientes para detectar la hiperglucemia u otros signos y síntomas de la diabetes. Debe iniciarse tratamiento con insulina para la diabetes mellitus de tipo 1 si está clínicamente indicado y debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con toripalimab en los pacientes con hiperglucemia de grado ≥ 3 . Puede reanudarse el tratamiento con toripalimab cuando la diabetes esté controlada con el tratamiento farmacológico, incluida la insulina, y el paciente esté clínicamente estable (ver sección 4.2).

Nefritis inmunomediada

Toripalimab puede causar nefritis inmunomediada (ver sección 4.8). Debe vigilarse a los pacientes para detectar alteraciones en la función renal y descartar otras causas de disfunción renal. Deberá modificarse el tratamiento con toripalimab (ver sección 4.2) e instaurarse el tratamiento con corticoesteroides, si está clínicamente indicado (ver las instrucciones para el tratamiento con corticoesteroides en la sección 4.4 anterior).

Reacciones adversas cutáneas inmunomediadas

Toripalimab puede causar erupción cutánea o dermatitis inmunomediadas (ver sección 4.8). En pacientes tratados con anticuerpos que bloquean la vía PD-1/PD-L1 se han notificado dermatitis exfoliativa, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (EMESS) y necrólisis epidérmica tóxica.

Deberá vigilarse a los pacientes para detectar reacciones adversas cutáneas, y deberán introducirse modificaciones en el tratamiento con toripalimab (ver sección 4.2) y administrar corticoesteroides, si está clínicamente indicado (ver las instrucciones para el tratamiento con corticoesteroides en la sección 4.4 anterior).

Miocarditis inmunomediada

Toripalimab puede causar miocarditis inmunomediada (ver sección 4.8). Debe vigilarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis. Si se sospecha la presencia de miocarditis, debe instaurarse de inmediato el tratamiento con corticoesteroides en dosis altas y debe iniciarse sin dilación la interconsulta con un cardiólogo para un estudio diagnóstico según las directrices clínicas actuales. Deberán introducirse modificaciones en el tratamiento con toripalimab (ver sección 4.2) y administrar corticoesteroides, si está clínicamente indicado (ver las instrucciones para el tratamiento con corticoesteroides en la sección 4.4 anterior). Sopesar la adición de inmunosupresores si el acontecimiento no mejora en las 48 horas posteriores al inicio del tratamiento con corticoesteroides.

Miositis inmunomediada

Toripalimab puede causar miositis inmunomediada (ver sección 4.8). Debe vigilarse a los pacientes para detectar los signos y síntomas de la miositis. En caso de sospecha de miositis, vigilar las concentraciones sucesivas de aldolasa y creatina cinasa, y sopesar la realización de un estudio diagnóstico según las directrices clínicas actuales. Deberán introducirse modificaciones en el tratamiento con toripalimab (ver sección 4.2) y administrar corticoesteroides, si está clínicamente indicado (ver las instrucciones para el tratamiento con corticoesteroides en la sección 4.4 anterior).

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de toripalimab, pueden producirse otras posibles reacciones adversas inmunomediadas, incluidos acontecimientos potencialmente graves (p. ej., encefalitis, neuropatía desmielinizante [incluido el síndrome de Guillain-Barré], síndrome miasténico, sarcoidosis, vasculitis, rabdomiólisis). Las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas notificadas en menos del 1 % de los pacientes tratados con toripalimab en los estudios clínicos incluyen pancreatitis, iritis, uveítis, artritis inflamatoria inmunomediada y cistitis inmunomediada. Deberá vigilarse a los pacientes para detectar los signos y síntomas de las reacciones adversas inmunomediadas, y deberán introducirse modificaciones en el tratamiento con toripalimab (ver sección 4.2) y administrar corticoesteroides, si está clínicamente indicado (ver las instrucciones para el tratamiento con corticoesteroides en la sección 4.4 anterior).

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

Desde la comercialización, se ha notificado el rechazo de trasplantes de órgano sólido en pacientes tratados con inhibidores de la proteína PD-1. El tratamiento con toripalimab puede incrementar el riesgo de rechazo en los receptores de trasplantes de órganos sólidos. En estos pacientes debe sopesarse el beneficio del tratamiento con toripalimab frente al riesgo del posible rechazo del órgano.

Pueden producirse complicaciones con desenlace mortal y otras complicaciones graves en pacientes que hayan recibido un alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (ATPH) antes o después del tratamiento con un anticuerpo que bloquee la vía PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con trasplantes incluyen enfermedad injerto contra huésped (EICH) hiperaguda, EICH aguda, EICH crónica, enfermedad venoclusiva hepática después de acondicionamiento de intensidad reducida y síndrome febril que requiere corticoesteroides sin ninguna causa infecciosa identificada. Estas complicaciones pueden producirse a pesar de que se haya intercalado otro tratamiento entre el bloqueo de PD-1/PD-L1 y el ATPH. Hacer un seguimiento estrecho de los pacientes para detectar signos de complicaciones relacionadas con trasplantes e intervenir sin dilación. Sopesar el beneficio frente a los riesgos del tratamiento con un anticuerpo que bloquee la vía PD-1/PD-L1 antes o después de un ATPH.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Toripalimab puede causar reacciones relacionadas con la perfusión graves y potencialmente mortales (ver sección 4.8). Debe vigilarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión. Deberán introducirse modificaciones en el tratamiento con toripalimab y proporcionarse tratamiento sintomático (ver sección 4.2), si está clínicamente indicado. En pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión, puede considerarse la administración de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para mitigar el riesgo de reacciones a la perfusión posteriores.

Pacientes excluidos de estudios clínicos

No reunieron los requisitos para su inclusión en estudios clínicos sobre toripalimab los pacientes con infecciones activas (tuberculosis, hepatitis B o C, o infección por VIH), los pacientes inmunodeprimidos (en tratamiento sistémico con corticoesteroides en dosis superiores a 10 mg al día de prednisona o equivalentes en las 2 semanas anteriores a la aleatorización), los pacientes con enfermedades autoinmunes multisistémicas activas (excepto hipotiroidismo o diabetes *mellitus* controlados), los pacientes con metástasis activas o no tratadas en el sistema nervioso central, los pacientes con una puntuación del estado funcional según la escala del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este de los EE. UU. (ECOG) ≥ 2 ni los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. Hay escasa información en pacientes con insuficiencia renal grave o con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2).

A falta de datos, toripalimab debe utilizarse con precaución en estas poblaciones después de sopesar minuciosamente los beneficios y riesgos para el paciente.

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 1,2 mg de polisorbato 80 en cada vial de 6 ml, equivalente a 0,2 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios oficiales de interacciones. Dado que toripalimab se elimina de la circulación mediante catabolismo, no cabe esperar ninguna interacción metabólica con otros medicamentos. Toripalimab no es un sustrato del citocromo P450 ni de transportadores de principios activos. Toripalimab no es una citocina y es improbable que sea un modulador de citocinas. Asimismo, no es previsible una interacción farmacocinética (FC) de toripalimab con principios activos de molécula pequeña. No hay pruebas de una interacción mediada por el aclaramiento inespecífico de la degradación lisosómica para anticuerpos.

Debe evitarse el uso de corticoesteroides sistémicos o de inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con toripalimab debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de toripalimab. No obstante, se podrán utilizar corticoesteroides sistémicos u otros inmunodepresores después de iniciar el tratamiento con toripalimab para tratar reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.4). También podrán usarse corticoesteroides como premedicación cuando toripalimab se administre en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética o para aliviar reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con toripalimab y hasta por lo menos 4 meses después de la última dosis de toripalimab.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de toripalimab en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios en animales con toripalimab; sin embargo, en los estudios en animales se ha demostrado que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 puede dar lugar a un riesgo mayor de rechazo inmunomediado del feto y provocar muerte fetal (ver sección 5.3). Se sabe que la inmunoglobulina G4 (IgG4) atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, en teoría, toripalimab se puede transmitir de la madre al feto. No debe utilizarse toripalimab durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos, a no ser que el beneficio clínico supere el riesgo.

Lactancia

Se desconoce si toripalimab se excreta en la leche materna. Se sabe que los anticuerpos (incluida la IgG4) se excretan en la leche materna; no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Si una mujer decide recibir tratamiento con toripalimab, se le debe indicar que no amamante durante el tratamiento con toripalimab y hasta por lo menos 4 meses después de la última dosis de toripalimab.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de toripalimab en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de toripalimab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. En algunos pacientes, se han notificado mareo y fatiga después de la administración de toripalimab (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Toripalimab en combinación con quimioterapia que contenga derivados del platino (ver sección 4.2)

La seguridad de toripalimab en combinación con quimioterapia con derivados del platino se ha evaluado en 403 pacientes con carcinoma nasofaríngeo (CNF) o carcinoma epidermoide esofágico (CEE) que recibieron 240 mg de toripalimab cada 3 semanas en los estudios JUPITER-02 o JUPITER-06. La mediana de duración del tratamiento en estos pacientes fue de 6,5 meses (intervalo de 1 día a 2,1 años). Las frecuencias incluidas a continuación y en la tabla 2 se basan en todas las reacciones adversas notificadas, con independencia de la evaluación de la causalidad realizada por el investigador. En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia (44,9 %), leucopenia (41,7 %), neutropenia (39,0 %), trombocitopenia (30,3 %), náuseas (29,8 %), vómitos (27,3 %), apetito disminuido (23,8 %), erupción (23,8 %), fatiga (23,6 %), prueba de función hepática anormal (22,3 %), hipotiroidismo (18,4 %), estreñimiento (16,6 %), neuropatía (15,1 %), colitis (14,1 %), pirexia (13,6 %), tos (11,4 %), prurito (11,4 %), aclaramiento renal de creatinina disminuido (11,2 %) e hiponatremia (10,2 %). La frecuencia de reacciones adversas de grados 3-5 en pacientes con CNF fue del 81,5 % con la politerapia con toripalimab y del 83,9 % con la quimioterapia sola, mientras que en pacientes con CEE fue del 24,9 % con la politerapia con toripalimab y del 13,6 % con la quimioterapia sola.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de toripalimab en monoterapia o en combinación con quimioterapia se enumeran en la tabla 2. Las reacciones adversas se presentan agrupadas por la Clasificación por órganos y sistemas, y por la frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 2 se incluyen solo las reacciones adversas durante el tratamiento. Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos se basan en las frecuencias de los acontecimientos adversos por cualquier causa, de modo que una proporción de los acontecimientos correspondientes a una reacción adversa pueden deberse a causas distintas del medicamento, como la enfermedad, otros medicamentos o causas no relacionadas. Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos se presentan agrupadas por la clase de órganos y sistemas, y por la frecuencia.

Los datos de seguridad se basan en 1 514 pacientes expuestos a toripalimab (de los cuales 1 100 pacientes fueron expuestos a toripalimab en monoterapia y 514 pacientes, en combinación con quimioterapia), con una duración media (intervalo de 0,03 meses a 35,9 meses) de la exposición a toripalimab de 7,0 meses y una mediana de duración de la exposición de 3,7 meses (amplitud intercuartílica de 8,7 meses) en 15 estudios clínicos de fases I, II o III. En la sección 5.1 se presenta información sobre los factores demográficos y datos de referencia de los participantes en los estudios clínicos principales.

Cuando toripalimab se administra en combinación con quimioterapia, consultar las fichas técnicas de los respectivos componentes de la poliquimioterapia antes de comenzar el tratamiento.

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes tratados con toripalimab

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes	neumonía, infección del tracto urinario, infección (no especificada por foco ni patógeno), infecciones óticas ¹ , infecciones dentales y de partes blandas de la boca ² , infección por herpes simple/herpes zóster
Poco frecuentes	conjuntivitis, gingivitis, infecciones de la piel y del tejido subcutáneo ³ , infecciones cutáneas, bacteriemia, infección en dedo del pie, paroniquia/dermatofitosis ungueal, osteomielitis, tuberculosis pulmonar
Raras	diverticulitis, reactivación de hepatitis B, absceso en el músculo, urosepsis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
Frecuentes	dolor tumoral
Poco frecuentes	hemorragia tumoral, rotura de tumor
Raras	síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Frecuentes	leucocitosis, neutrofilia, linfopenia
Poco frecuentes	coagulopatía, insuficiencia medular, mielodepresión
Raras	eosinopenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	hipersensibilidad/enfermedad del suero
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo
Frecuentes	hipertiroidismo
Poco frecuentes	tiroiditis, insuficiencia suprarrenal/cortisol disminuido, trastorno de tiroides (excluido hipotiroidismo e hipertiroidismo), hipofisitis/síndrome de la silla turca vacía
Raras	hiperparatiroidismo, hipopituitarismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	apetito disminuido, hiponatremia, peso disminuido, hipoproteinemia, hiperglucemia, hipopotasemia, hiperuricemia/gota
Frecuentes	hipocloremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperpotasemia, hipercalcemia, hipoglucemia, deshidratación
Poco frecuentes	desequilibrio electrolítico, hiperfosfatemia, hipernatremia, trastorno acidobásico ⁴ , diabetes <i>mellitus</i> , malnutrición, hipovolemia
Raras	hipolipidemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	hipersomnolia/insomnio

Poco frecuentes	depresión/disforia, ansiedad
Raras	trastorno mental, tic
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	neuropatía ⁵
Frecuentes	mareo, cefalea, neurotoxicidad, disgeusia
Poco frecuentes	somnolencia, síncope, encefalopatía, epilepsia, temblor, deterioro de la memoria, disartria, trastorno del sistema nervioso, trastorno del habla
Raras	alteración de la atención, hemorragia intracraneal, paraplejia
Trastornos oculares	
Frecuentes	visión borrosa
Poco frecuentes	inflamación ocular ⁶ , trastorno del movimiento ocular, papiledema
Raras	blefarocalasia, crisis glaucomatociclíticas, hipermetropía, hemorragia retiniana
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	trastorno del oído ⁷
Poco frecuentes	vértigo, sordera
Trastornos cardíacos	
Muy frecuentes	arritmia ⁸
Poco frecuentes	derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca/disfunción cardíaca, miocarditis/miocarditis inmunomediada, lesión del miocardio/isquemia de miocardio, molestia cardíaca
Raras	enfermedad de la válvula aórtica, trastorno cardíaco
Trastornos vasculares	
Frecuentes	hipertensión, hipotensión/hipotensión ortostática, embolia y trombosis
Poco frecuentes	flebitis
Raras	aneurisma aórtico, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	tos
Frecuentes	disnea, neumonitis/enfermedad pulmonar inmunomediada/enfermedad pulmonar intersticial, trastornos del tracto respiratorio alto ⁹ , hemoptisis, epistaxis, derrame pleural, hipo, disfonía, rinitis alérgica
Poco frecuentes	congestión nasal, fallo respiratorio, broncoespasmo, trastorno de seno, neumonía por aspiración, aumento de la expectoración, fistula traqueoesofágica
Raras	hidrotórax, pleuresía, engrosamiento de las cuerdas vocales
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	náuseas/dispepsia/eructos, vómitos, estreñimiento/disquesia, colitis/diarrea, dolor abdominal
Frecuentes	estomatitis, distensión abdominal/flatulencia, boca seca, disfagia, dolor dental, hemorragia gastrointestinal, enfermedad por reflujo gastroesofágico/hiperclorhidria
Poco frecuentes	obstrucción intestinal/subíleo, gastritis, gastroenteritis, obstrucción esofágica, pancreatitis, proctalgia, trastorno gástrico, úlcera gástrica, trastorno gastrointestinal, dilatación gástrica, fistula gástrica, hipoestesia oral
Raras	fecaloma, úlcera esofágica, trastorno pancreático, neumatosis intestinal, lengua hinchada, cambio de color de la lengua
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	hiperbilirrubinemia/ictericia
Frecuentes	hepatitis ¹⁰ , ácidos biliares totales aumentados

Poco frecuentes	dolor hepático, colecistitis, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción ¹¹ , prurito
Frecuentes	alopecia, vitiligo, trastorno de la pigmentación
Poco frecuentes	sudores nocturnos, trastorno de la piel, exfoliación de la piel, hiperhidrosis, piel seca, úlcera de la piel, cambios de color del pelo, psoriasis, reacción de fotosensibilidad, hiperpigmentación de la piel
Raras	dermatomiositis, leucodermia, neurodermatitis, onicomadesis, dolor en la piel, paniculitis, pénfigo, púrpura senil, telangiectasia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético
Frecuentes	debilidad muscular, artritis/movilidad de la articulación disminuida/periartrosis
Poco frecuentes	espasmos musculares, hernia discal intervertebral, miositis
Raras	masa en extremidad
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	proteinuria, hematuria
Frecuentes	lesión traumática del riñón/nefropatía
Poco frecuentes	polaquiuria, hidronefrosis, pielocaliectasia, dilatación ureteral
Raras	cistitis no infecciosa, hidrouréter, trastorno renal inmunomediado
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	hiperplasia benigna de próstata, dolor de mama, edema genital, edema escrotal
Raras	hipomenorrea, menorragia, trastorno menstrual, menstruación irregular, calcificación prostática, inflamación vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, pirexia, dolor ¹²
Frecuentes	edema, enfermedad de tipo gripal, edema de cara, escalofríos, trastorno del ojo ¹³
Poco frecuentes	dolor facial, hinchazón, intolerancia a la temperatura, sed
Raras	reacciones en la zona de administración, hiperplasia, dolor debido a un dispositivo médico, secreción externa
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	prueba de función hepática anormal, prueba de función tiroidea anormal, lípidos elevados o disminuidos, análisis de orina anormal ¹⁴
Frecuentes	aclaramiento renal de creatinina disminuido, creatina cinasa en sangre disminuida/creatinina cinasa en sangre elevada, lactato deshidrogenasa en sangre elevada, amilasa elevada, recuento de linfocitos anormal/recuento de monocitos anormal, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, urea en sangre elevada, peso aumentado, lipasa elevada, electrocardiografía anormal, proteína C-reactiva elevada, sangre oculta positiva, estudio cardíaco anormal ¹⁵
Poco frecuentes	recuento plaquetario elevado, anticuerpo antitiroideo positivo, recuento de eosinófilos anormal, prolactina en sangre elevada, testosterona en sangre disminuida, folitropina en sangre elevada, lutropina en sangre elevada, excreción de orina disminuida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Poco frecuentes	reacción relacionada con la perfusión, contusión/lesión muscular, fractura de costilla

Los siguientes términos representan un grupo de acontecimientos relacionados que describen un proceso patológico en vez de un acontecimiento único.

¹ El término «infecciones óticas» incluye mastoiditis, miringitis y otitis media.

² El término «infecciones dentales y de partes blandas de la boca» incluye candidiasis bucal, pericoronitis y periodontitis.

³ El término «infecciones de la piel y del tejido subcutáneo» incluye celulitis, foliculitis y absceso subcutáneo.

⁴ El término «trastorno acidobásico» incluye acidosis metabólica, alcalosis metabólica y trastorno metabólico.

⁵ El término «neuropatía» incluye anestesia, anosmia, hormigueo, hipoestesia, signo de Lhermitte, lesión de un nervio, neuropatía periférica, parestesia, parosmia, neuropatía periférica motora, neuropatía sensitiva periférica, parálisis del nervio peroneo, parálisis de la lengua, trastorno del sexto nervio, lesión del VI par craneal y parálisis de las cuerdas vocales.

⁶ El término «inflamación ocular» incluye inflamación ocular, iritis, queratitis y uveítis.

⁷ El término «trastorno del oído» incluye dolor de oídos, trastorno de la trompa de Eustaquio, hipoacusia, inflamación del oído medio, otorrea y acúfenos.

⁸ Según una consulta normalizada que incluye bradiarritmias y taquiarritmias.

⁹ El término «trastornos del tracto respiratorio alto» incluye catarro, garganta seca, edema laríngeo, dolor laríngeo, obstrucción nasal, rinalgia, rinorrea e irritación de garganta.

¹⁰ El término «hepatitis» incluye lesión hepática inducida por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal y hepatitis inmunomediada.

¹¹ El término «erupción» incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, erupción medicamentosa, eccema, eritema, eritema multiforme, dermatitis de la mano, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, pápula, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, erupción vesicular, placa cutánea y urticaria.

¹² El término «dolor» incluye molestia en el pecho, dolor torácico, dolor ocular, dolor en ganglio linfático, dolor torácico no cardíaco y dolor.

¹³ El término «trastorno del ojo» incluye catarata, diplopía, ojo seco, prurito en el ojo e hinchazón ocular.

¹⁴ El término «análisis de orina anormal» incluye presencia de bilirrubina en orina, presencia de cristales en la orina, presencia de glucosa en orina, urea en orina elevada, cilindros en orina, cilindros en orina presentes, sedimento en orina presente, bilirrubina en orina aumentada, presencia de cuerpo cetónico en orina, urobilinógeno en orina aumentado y leucocitos en orina positivos.

¹⁵ El término «estudio cardíaco anormal» incluye creatina cinasa MB en sangre elevada, péptido natriurético cerebral elevado y troponina aumentada.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Los datos de las siguientes reacciones adversas inmunomediadas se basan en 403 pacientes que recibieron toripalimab en una dosis de 240 mg c3sem en combinación con quimioterapia con gemcitabina y derivados del platino ($n = 146$) o en combinación con cisplatino y paclitaxel ($n = 257$). Las recomendaciones sobre el tratamiento de estas reacciones adversas se describen en las secciones 4.2 y 4.4.

Reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.4)

Neumonitis inmunomediada

La neumonitis inmunomediada se produjo en el 3,2 % (13/403) de los pacientes que recibieron toripalimab en los estudios JUPITER-02 y JUPITER-06, incluidas dos reacciones adversas de grado 3 (0,5 %) y siete de grado 2 (1,7 %). La mediana de tiempo hasta la aparición de la neumonitis fue de 5,4 meses (intervalo de 1,3 a 16,6 meses). La mediana de duración fue de 2,8 meses (intervalo de 0,8 a 20,9 meses). Se administraron corticoesteroides al 69,2 % (9/13) de los pacientes. Fue necesaria la suspensión permanente del tratamiento con toripalimab en tres (0,7 %) pacientes y su interrupción temporal en cinco (1,2 %). La neumonitis inmunomediada se resolvió en el 31,0 % (4/13) de los pacientes.

Colitis inmunomediada

La colitis inmunomediada se produjo en el 0,7 % (3/403) de los pacientes que recibieron toripalimab en los estudios JUPITER-02 y JUPITER-06, incluidas dos reacciones adversas de grado 3 (0,5 %) y una de grado 2 (0,2 %). La mediana de tiempo hasta la aparición de la colitis fue de 3,7 meses (intervalo de 1,5 a 5,1 meses). La mediana de duración fue de 1,3 meses (intervalo de 1,3 a 1,3 meses). Se administraron corticoesteroides al 66,7 % (2/3) de estos pacientes. Fue necesaria la suspensión permanente del tratamiento con toripalimab en dos (0,5 %) pacientes y su interrupción temporal en uno (0,2 %). La colitis inmunomediada se resolvió en el 33 % (1/3) de estos pacientes.

Hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada

La colitis inmunomediada se produjo en el 2,0 % (8/403) de los pacientes que recibieron toripalimab en los estudios JUPITER-02 y JUPITER-06, incluidas dos reacciones adversas de grado 4 (0,5 %), cinco de grado 3 (1,2 %) y una de grado 2 (0,2 %). La mediana de tiempo hasta la aparición de la hepatitis fue de 4,0 meses (intervalo de 0,7 a 22,7 meses). La mediana de duración fue de 0,6 meses (intervalo de 0,4 a 3,2 meses). Se administraron corticoesteroides a siete de los ocho pacientes (87,5 %). Fue necesaria la suspensión permanente del tratamiento con toripalimab en cinco (1,2 %) pacientes y su interrupción temporal en dos (0,5 %). La hepatitis inmunomediada se resolvió en el 87,5 % (7/8) de estos pacientes.

Endocrinopatías inmunomediadas

Se produjo insuficiencia suprarrenal inmunomediada en el 0,2 % (1/403) de los pacientes que recibieron toripalimab en los estudios JUPITER-02 y JUPITER-06, incluida una reacción adversa de grado 3 (0,2 %). El tiempo hasta la aparición de la reacción adversa fue de 2,0 meses. Se administraron corticoesteroides a este paciente y se suspendió permanentemente el tratamiento con toripalimab.

Se produjo tiroiditis en el 2,0 % (8/403) de los pacientes que recibieron toripalimab en los estudios JUPITER-02 y JUPITER-06, incluidas cuatro reacciones adversas de grado 2 (1,0 %) y cuatro de grado 1 (1,0 %). La mediana de tiempo hasta la aparición de la tiroiditis fue de 5,9 meses (intervalo de 0,7 a 13,5 meses). La mediana de duración fue de 11,7 meses (intervalo de 7,4 a 17,8 meses). Se necesitó tratamiento con corticoesteroides en uno (12,5 %) de los ocho pacientes afectados de tiroiditis y reposición hormonal en cinco (62,5 %). Fue necesaria la suspensión permanente del tratamiento en uno (0,2 %) de los 403 pacientes y su interrupción temporal en uno (0,2 %). La tiroiditis se resolvió en el 12,5 % (1/8) de estos pacientes.

En los pacientes tratados con toripalimab en los estudios JUPITER-02 y JUPITER-06, se produjo hipertiroidismo en el 2,0 % (8/403) de los pacientes y se trató de reacciones adversas de grado 1 en todos los casos. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 6,5 meses (intervalo de 1,5 a 12,5 meses). La mediana de duración fue de 1,4 meses (intervalo de 0,7 a 3,7 meses).

Se produjo hipotiroidismo en el 17,1 % (69/403) de los pacientes que recibieron toripalimab en los estudios JUPITER-02 y JUPITER-06, incluidas 46 reacciones adversas de grado 2 (11,4 %) y 23 de grado 1 (5,7 %). La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 5,9 meses (intervalo de 1,2 a 20,7 meses). La mediana de duración fue de 3,2 meses (intervalo de 0,4 a 30,6 meses). Se necesitó tratamiento de reposición con hormona tiroidea en el 72,5 % (50/69) de los pacientes. Se administraron corticoesteroides a uno de los 69 pacientes (1,4 %). En ningún paciente se tuvo que suspender permanentemente el tratamiento con toripalimab, pero sí se interrumpió temporalmente en el 1,2 % (5/403) de los pacientes.

En los pacientes tratados con toripalimab en los estudios JUPITER-02 y JUPITER-06, se produjo diabetes *mellitus* en el 0,2 % (1/403) de los pacientes, incluida una reacción adversa de grado 3 (0,2 %) y ninguna de grado 2. El tiempo hasta la aparición de la diabetes *mellitus* fue de 0,7 meses. El paciente no recibió corticoesteroides, pero sí insulina. Además, no suspendió de forma permanente el tratamiento con toripalimab ni lo interrumpió temporalmente.

En los pacientes tratados con toripalimab en los estudios JUPITER-02 y JUPITER-06, se produjo hipofisitis en el 0,2 % (1/403) de los pacientes; se trató de una reacción adversa de grado 2 (0,2 %). El tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 23,7 meses. Se administraron corticoesteroides al paciente y no tuvo que suspender permanentemente el tratamiento con toripalimab ni interrumpir temporalmente su administración.

Reacciones adversas cutáneas inmunomediadas

Se produjeron reacciones adversas cutáneas inmunomediadas en el 9,4 % (38/403) de los pacientes que recibieron toripalimab en los estudios JUPITER-02 y JUPITER-06, incluidas 12 reacciones adversas de grado 3 (3,0 %) y ocho de grado 2 (2,0 %). La mediana de tiempo hasta la aparición de las

reacciones adversas cutáneas inmunomediadas fue de 1,0 mes (intervalo de 0,1 a 23,1 meses). La mediana de duración fue de 1,2 meses (intervalo de 0,1 a 13,1 meses). Se necesitaron corticoesteroides sistémicos en el 18,4 % (7/38) de los pacientes con estas reacciones. Las reacciones adversas cutáneas inmunomediadas provocaron la suspensión permanente o la interrupción temporal del tratamiento con toripalimab en el 1,5 % (6) de los pacientes. Estas reacciones se resolvieron en el 73,7 % (28/38) de estos pacientes.

Miocarditis inmunomediada

Se produjo miocarditis inmunomediada en el 0,7 % (3/403) de los pacientes que recibieron toripalimab en los estudios JUPITER-02 y JUPITER-06, incluidas dos reacciones adversas de grado 4 (0,5 %) y una de grado 3 (0,2 %). La mediana de tiempo hasta la aparición de la miocarditis inmunomediada fue de 1,7 meses (intervalo de 1,4 a 4,1 meses). La mediana de duración fue de 1,3 meses (intervalo de 1,0 a 1,6 meses). Los tres pacientes con miocarditis inmunomediada recibieron corticoesteroides. En dos pacientes se suspendió permanentemente el tratamiento con toripalimab, sin que se interrumpiera de forma temporal en ninguno. La miocarditis inmunomediada se resolvió en el 33,3 % (1/3) de estos pacientes.

Miositis inmunomediada

Se produjo miositis inmunomediada en el 0,5 % (2/403) de los pacientes que recibieron toripalimab en los estudios JUPITER-02 y JUPITER-06, incluidas dos reacciones adversas de grado 3 (0,5 %) y ninguna de grado 2. La mediana de tiempo hasta la aparición de la miositis inmunomediada fue de 2,5 meses (intervalo de 1,2 a 3,9 meses). Los dos pacientes con miositis inmunomediada recibieron corticoesteroides y en ambos se suspendió permanentemente el tratamiento con toripalimab.

Nefritis inmunomediada

Se produjo nefritis inmunomediada en el 0,2 % (1/403) de los pacientes que recibieron toripalimab en los estudios JUPITER-02 y JUPITER-06. El tiempo hasta la aparición de la nefritis inmunomediada fue de 18,2 meses y la duración fue de 3,3 meses. El paciente que presentó nefritis inmunomediada (grado 4) necesitó corticoesteroides sistémicos y la nefritis obligó a suspender de forma permanente el tratamiento con toripalimab. La nefritis se resolvió en este paciente.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Se produjo cistitis inmunomediada en el 0,5 % (2/403) de los pacientes que recibieron toripalimab en los estudios JUPITER-02 y JUPITER-06, incluida una reacción adversa de grado 3 (0,2 %) y otra de grado 1 (0,2 %). La mediana de tiempo hasta la aparición de la cistitis inmunomediada fue de 5,0 meses (intervalo de 3,4 a 6,6 meses). Se necesitó tratamiento con corticoesteroides en el paciente con cistitis de grado 3, en el que también se suspendió permanentemente el tratamiento con toripalimab, mientras que el otro paciente no tuvo que interrumpirlo. En el paciente con cistitis de grado 3 que recibió corticoesteroides se resolvió la cistitis inmunomediada.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en 11 (2,7 %) de los 403 pacientes que recibieron toripalimab en combinación con quimioterapia con derivados del platino en los estudios JUPITER-02 o JUPITER-06; se trató de reacciones adversas de grado 4 (0,2 %), de grado 3 (0,2 %) y de grado 2 (0,5 %).

En total, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en 28 (1,8 %) de los 1514 pacientes tratados con toripalimab, incluidas reacciones de grado 4 (0,07 %) y de grado 3 (0,13 %). Estas reacciones provocaron la suspensión permanente del tratamiento con toripalimab en tres pacientes (0,2 %). Los síntomas frecuentes de las reacciones relacionadas con la perfusión incluyen fiebre, escalofríos, erupción cutánea, prurito, náuseas e hipotensión.

Inmunogenicidad

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, toripalimab puede tener capacidad inmunogénica. En los pacientes que recibieron toripalimab, se detectaron anticuerpos contra toripalimab durante el tratamiento en el 8,7 % (128/1479) de los pacientes evaluables analizados. No hubo indicios de ningún efecto de interés clínico de la producción de anticuerpos contra toripalimab en

su farmacocinética. Considerando todos los estudios, la mediana de tiempo hasta la aparición de anticuerpos antifármaco (AAF) fue de 46 días (intervalo de 14 a 506 días). El número de pacientes es insuficiente para evaluar de forma aceptable el efecto de los AAF sobre la eficacia.

Pacientes de edad avanzada

De los 403 pacientes tratados con toripalimab en combinación con quimioterapia con derivados del platino en los estudios clínicos, el 73,2 % (295/403) tenía <65 años y el 26,8 % (108/403) tenía ≥65 años.

En general, no se observaron diferencias en la seguridad entre los pacientes de ≥65 años y los pacientes de menor edad tratados con toripalimab.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar el tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, código ATC: L01FF13

Mecanismo de acción

Toripalimab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que se une al receptor de la proteína PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, evitando la inhibición de la respuesta inmune mediada por la vía de PD-1, incluyendo la respuesta inmunitaria antitumoral. La unión de los ligandos de la proteína PD-1 (PD-L1 y PD-L2) al receptor de PD-1 presente en los linfocitos T inhibe la proliferación de linfocitos T, la producción de citocinas y la actividad citotóxica.

Eficacia clínica y seguridad

Carcinoma nasofaríngeo

La eficacia de toripalimab en combinación con cisplatino y gemcitabina se investigó en el estudio JUPITER-02, un estudio aleatorizado, multicéntrico, con enmascaramiento doble y comparativo con placebo, llevado a cabo en 289 pacientes con carcinoma nasofaríngeo (CNF) localmente avanzado, metastásico o recidivante, no tributario de tratamiento curativo, que no habían recibido tratamiento sistémico con anterioridad para el cáncer metastásico o recidivante. En los pacientes con CNF recidivante después del tratamiento con intención curativa, debía haber transcurrido un periodo de por lo menos 6 meses entre la última dosis de radioterapia o quimioterapia y la recidiva. Los pacientes con una enfermedad autoinmunitaria, distinta de hipotiroidismo o diabetes de tipo 1 estables, y los pacientes que necesitaban tratamiento inmunodepresor sistémico no eran aptos para participar.

La aleatorización se estratificó de acuerdo con el EF del ECOG (0 frente a 1) y el estadio del cáncer (recidivante frente a metastásico) en el momento de la admisión en el estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (en una proporción de 1:1) uno de los siguientes tratamientos:

- Toripalimab en una dosis de 240 mg por vía intravenosa el día 1 en combinación con 80 mg/m² de cisplatino el día 1 y 1000 mg/m² de gemcitabina los días 1 y 8 cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos, seguido de toripalimab en una dosis de 240 mg una vez cada 3 semanas; o
- placebo por vía intravenosa el día 1 en combinación con 80 mg/m² de cisplatino el día 1 y 1000 mg/m² de gemcitabina los días 1 y 8 cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos, seguido de placebo una vez cada 3 semanas.

El tratamiento con toripalimab o placebo continuó hasta la progresión de la enfermedad según los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) en su versión 1.1 (con la excepción que se indica a continuación), la aparición de una toxicidad inaceptable o que hubieran transcurrido 2 años. Se permitió la administración de toripalimab después de la progresión radiológica si el investigador consideraba que el tratamiento reportaba beneficios al paciente. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante los primeros 12 meses y, a partir de entonces, cada 9 semanas. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP) según RECIST en su versión 1.1, evaluada por un comité de evaluación independiente desconocedor del tratamiento asignado (BIRC, por sus siglas en inglés).

La población del estudio tenía las siguientes características: la mediana de edad era de 48 años (intervalo: de 19 a 72), el 4,8 % tenían ≥ 65 años, el 83 % eran varones, el 100 % eran asiáticos y el EF del ECOG era de 0 (57 %) o 1 (43 %). Aproximadamente el 86 % de la población del estudio presentaba cáncer metastásico en el momento de la aleatorización, con los siguientes subtipos histológicos de CNF: 98 % no queratinizante, 1 % carcinoma epidermoide queratinizante y 1 % CNF no clasificado/otro. La mayoría (63 %) de los pacientes presentaba concentraciones séricas del virus de Epstein-Barr (VEB) de ≥ 2000 U/ml.

Se demostraron mejorías estadísticamente significativas en la SSP evaluada por el BIRC y en la SG en los pacientes a los que se asignó aleatoriamente toripalimab en combinación con cisplatino/gemcitabina, en comparación con el tratamiento con cisplatino y gemcitabina más placebo.

Los resultados de eficacia se resumen a continuación en la tabla 3, la figura 1 y la figura 2.

Tabla 3. Resultados de eficacia en JUPITER-02

Variables¹	Toripalimab + cisplatino/ gemcitabina N = 146	Placebo + cisplatino/ gemcitabina N = 143
Supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el BIRC		
Número de acontecimientos de SSP (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
Mediana de SSP, meses (IC del 95 %)	21,4 (11,7; NE)	8,2 (7,0; 9,8)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) ²	0,52 (0,37; 0,73)	
Valor de <i>p</i> nominal ³	<0,0001	
Supervivencia global (SG)		
Número de muertes (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Mediana de SG, en meses (IC del 95 %)	NE (38,7; NE)	33,7 (27,0; 44,2)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) ²	0,63 (0,45; 0,89)	
Valor de <i>p</i> ³	0,0083	

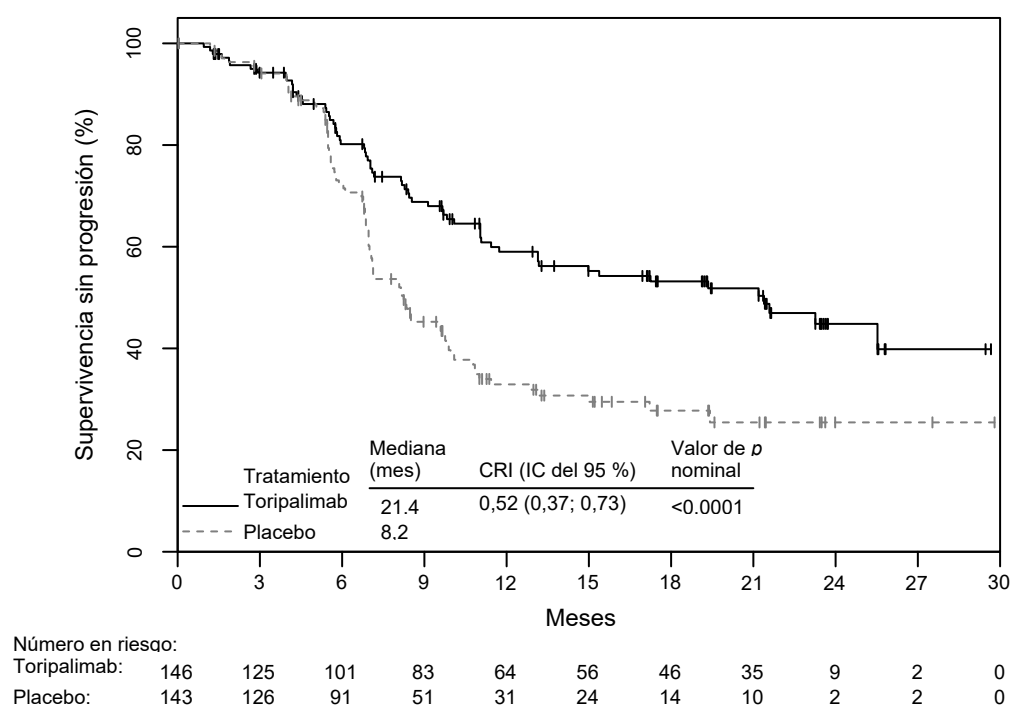
¹ El análisis final de la SSP se basó en los datos en la fecha límite para la inclusión de datos del 8 de junio de 2021 y el análisis final de la SG se basó en los datos en la fecha límite para la inclusión de datos del 18 de noviembre de 2022.

² El cociente de riesgos instantáneos y su intervalo de confianza se calcularon utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

³ Valor de *p* bilateral, basado en la prueba del orden logarítmico estratificada.

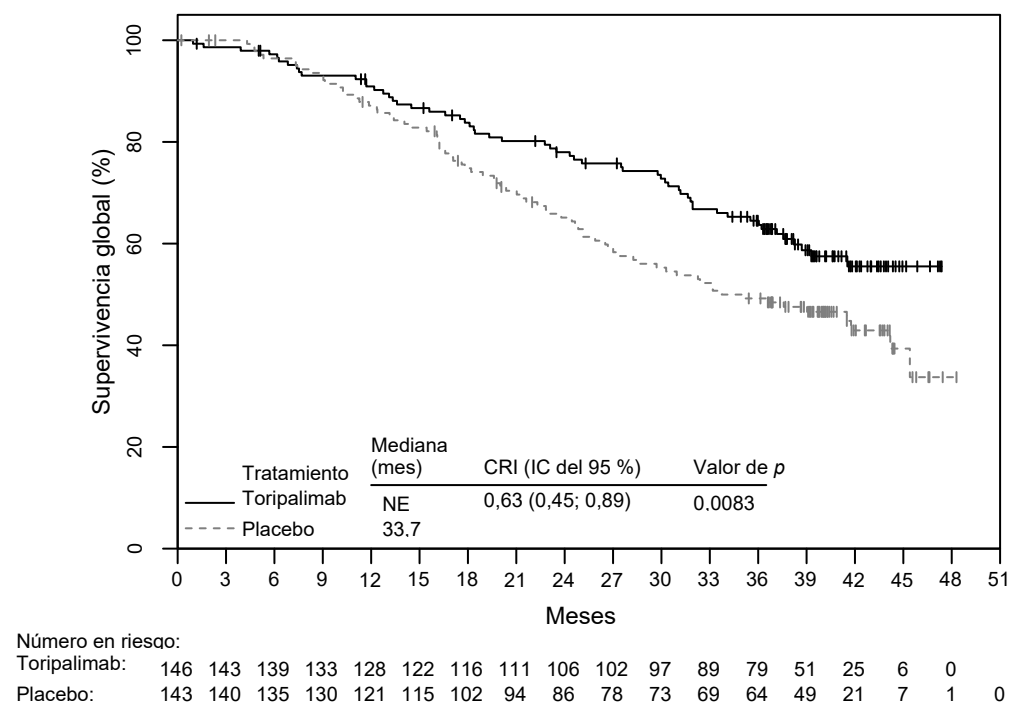
BIRC = comité de evaluación independiente desconocedor del tratamiento asignado; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para la SSP evaluada por el BIRC en JUPITER-02



Fecha límite para la inclusión de datos: 8 de junio de 2021

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en JUPITER-02



Fecha límite para la inclusión de datos: 18 de noviembre de 2022

En análisis exploratorios de la SSP y la SG por subgrupos, la magnitud de los efectos del tratamiento parecía ser similar en todos los subgrupos de pacientes según la expresión del PD-L1 o las concentraciones del VEB.

Población de edad avanzada

Un grupo reducido de pacientes (4,8 %; 14/289) tenían ≥ 65 años. Los datos son demasiado escasos para extraer conclusiones sobre esta población.

Carcinoma epidermoide esofágico

La eficacia de toripalimab en combinación con paclitaxel y cisplatino se investigó en el estudio JUPITER-06, un estudio aleatorizado, multicéntrico, en una sola región, con enmascaramiento doble y comparado con placebo, llevado a cabo en 514 pacientes con carcinoma epidermoide esofágico (CEE) localmente avanzado, metastásico o recidivante, que no habían recibido tratamiento sistémico con quimioterapia con anterioridad para el cáncer metastásico o recidivante. En los pacientes con CEE que había recidivado después del tratamiento con intención curativa debía haber transcurrido un periodo de por lo menos 6 meses entre la última dosis de quimioterapia, radioterapia o quimiorradioterapia pre- o posquirúrgicas y la recidiva, o al menos 12 meses desde la última dosis de la quimioterapia o quimiorradioterapia con paclitaxel y cisplatino. Los pacientes con una enfermedad autoinmune, distinta de hipotiroidismo o diabetes de tipo 1 estables, y los pacientes que necesitaban tratamiento inmunosupresor sistémico no eran aptos para participar.

La aleatorización se estratificó de acuerdo con el EF del ECOG (0 frente a 1) y la radioterapia previa (sí frente a no). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (en una proporción de 1:1) uno de los siguientes tratamientos:

- Toripalimab en una dosis de 240 mg por vía intravenosa en combinación con 175 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa y 75 mg/m² de cisplatino por vía intravenosa el día 1 cada 3 semanas durante entre 4 y 6 ciclos, seguido de toripalimab en una dosis de 240 mg una vez cada 3 semanas; o
- placebo por vía intravenosa en combinación con 175 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa y 75 mg/m² de cisplatino por vía intravenosa el día 1 cada 3 semanas durante entre 4 y 6 ciclos, seguido de placebo una vez cada 3 semanas.

El tratamiento con toripalimab o placebo continuó hasta la progresión de la enfermedad según RECIST en su versión 1.1, la aparición de una toxicidad inaceptable (con la excepción que se indica a continuación) o que hubieran transcurrido 2 años. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante los primeros 12 meses y, a partir de entonces, cada 9 semanas. Los criterios principales de valoración fueron la supervivencia sin progresión (SSP) según RECIST en su versión 1.1, evaluada por el BIRC, y la SG.

La población del estudio tenía las siguientes características: la mediana de edad era de 63 años (intervalo: de 20 a 75), el 38 % tenían ≥ 65 años, el 85 % eran varones, el 100 % eran asiáticos y el EF del ECOG era de 0 (26 %) o 1 (74 %). El 79 % de los pacientes presentaba cáncer metastásico en el momento de la admisión en el estudio.

Los resultados del análisis final de la SSP determinada por el BIRC mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la SSP. En el análisis final de la SG (fecha límite para la inclusión de datos del 23 de febrero de 2023), el estudio mostró una mejoría constante de la SG (CRI 0,72; IC del 95 %: 0,58-0,88).

Los resultados de eficacia correspondientes a la SG y a la SSP determinada por el BIRC se resumen a continuación en la tabla 4, la figura 3 y la figura 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia en JUPITER-06

	Toripalimab + paclitaxel/cisplatino <i>N</i> = 257	Placebo + paclitaxel/cisplatino <i>N</i> = 257
Supervivencia global (SG)¹		
Número de acontecimientos de SG (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
Mediana de SG, meses (IC del 95 %)	17,7 (14,6; 20,8)	12,9 (11,6; 14,1)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) ²	0,72 (0,58; 0,88)	
Valor de <i>p</i> ³	0,0016	
Supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el BIRC⁴		
Número de acontecimientos de SSP (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
Mediana de SSP, meses (IC del 95 %)	5,7 (5,6; 7,0)	5,5 (5,2; 5,6)
Cociente de riesgos instantáneos ² (IC del 95 %)	0,58 (0,46; 0,74)	
Valor de <i>p</i> ³	<0,0001	

¹ La fecha límite para la inclusión de datos para el análisis final de la SG fue el 23 de febrero de 2023.

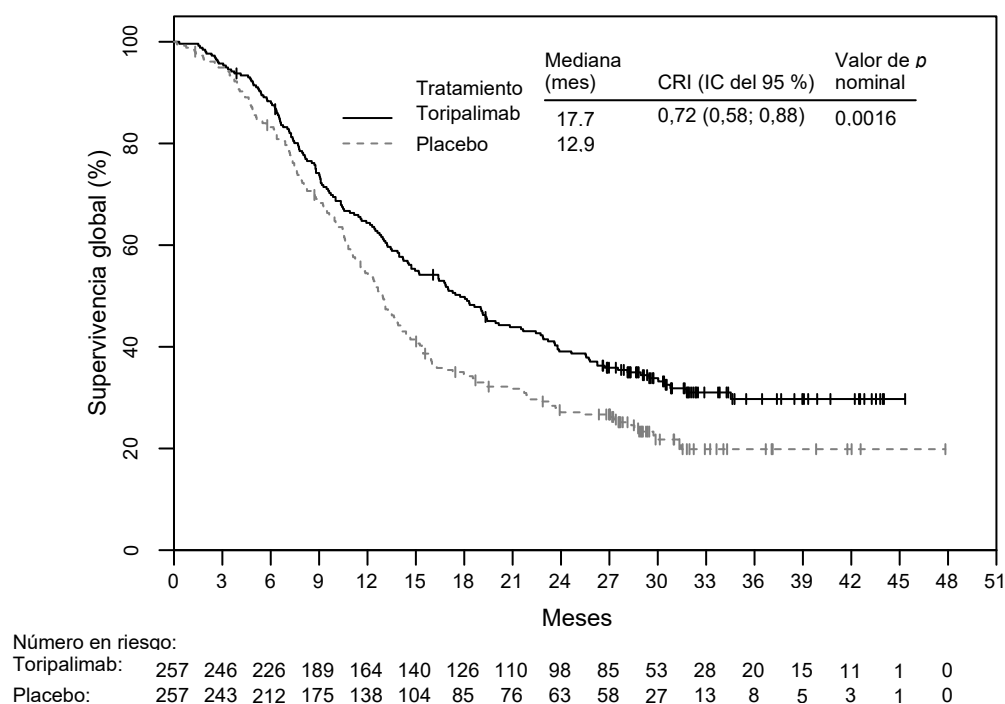
² El cociente de riesgos instantáneos y su intervalo de confianza se calcularon utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

³ Valor de *p* bilateral, basado en la prueba del orden logarítmico estratificada.

⁴ La fecha límite para la inclusión de datos para el análisis final de la SSP fue el 22 de marzo de 2021.

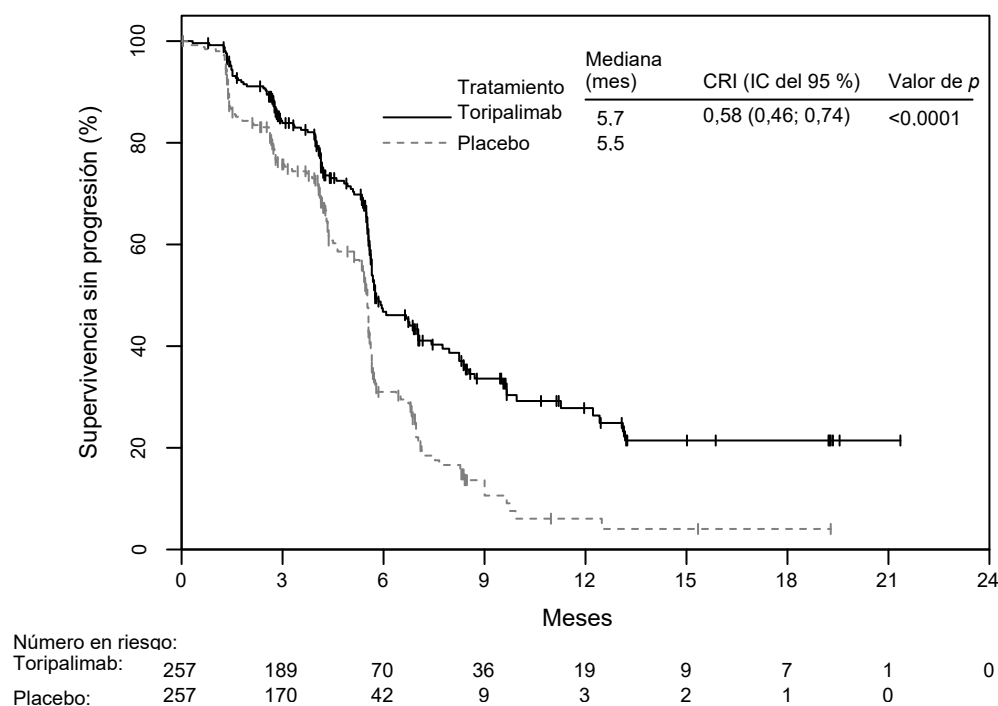
BIRC = comité de evaluación independiente desconocedor del tratamiento asignado; IC = intervalo de confianza

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en JUPITER-06



Fecha límite para la inclusión de datos: 23 de febrero de 2023

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para la SSP evaluada por el BIRC en JUPITER-06



Fecha límite para la inclusión de datos: 22 de marzo de 2021

Eficacia y estado del PD-L1

En análisis exploratorios de la SSP y la SG por subgrupos, la magnitud de los efectos del tratamiento parecía ser similar en todos los subgrupos de pacientes según la expresión del PD-L1.

Población de edad avanzada

Hubo 195 pacientes (38 %) que tenían ≥ 65 años. En general, no se observaron diferencias en la eficacia entre los pacientes de ≥ 65 años y los pacientes de menor edad tratados con toripalimab en combinación con paclitaxel/cisplatino.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con LOQTORZI en todos los grupos de la población pediátrica en todas las enfermedades de la categoría de neoplasias malignas (excepto del SNC, hematopoyéticas y del tejido linfático y melanoma) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de toripalimab se caracterizó utilizando análisis FC poblacionales en los que se incluyeron datos de 574 pacientes de 5 estudios clínicos con diversos tumores sólidos que recibieron una pauta posológica fija (entre 80 y 480 mg c2sem o c3sem) o basada en el peso (intervalo: entre 1 y 10 mg/kg c2sem); 92 pacientes con CNF y 236 pacientes con CEE recibieron toripalimab en dosis de 240 mg cada 3 semanas en JUPITER-02 y JUPITER-06, respectivamente.

Los parámetros farmacocinéticos de toripalimab se presentan como media geométrica (coeficiente de variación [CV] %, a menos que se indique algo distinto).

Absorción

Toripalimab se administra por vía intravenosa; por lo tanto, es completamente biodisponible.

Distribución

Toripalimab se distribuye principalmente en el plasma con una media geométrica del volumen de distribución en equilibrio de aproximadamente 3,8 l (CV = 27,4 %).

Biotransformación

No se realizaron estudios específicos del metabolismo. Como anticuerpo monoclonal, es de esperar que toripalimab se metabolice en péptidos pequeños, aminoácidos e hidratos de carbono pequeños por la acción de las vías catabólicas o mediante endocitosis con intervención de receptores. Los productos de degradación se eliminan mediante excreción renal o se devuelven a la reserva de nutrientes sin efectos biológicos.

Eliminación

La farmacocinética de toripalimab siguió un modelo bicompartimental con un aclaramiento (Cl) cronovariable. El Cl medio fue de 12,01 ml/h (CV = 27 %) después de la primera dosis y de 8,49 ml/h (CV = 24,4 %) en equilibrio. El valor de la media geométrica (CV%) de la semivida terminal es de 14 días (32,5 %) en equilibrio cuando toripalimab se administra en una dosis de 240 mg cada tres semanas.

Linealidad/No linealidad

La exposición a toripalimab, expresada mediante las concentraciones máximas ($C_{\max}$), se incrementó de forma proporcional a la dosis en un intervalo posológico de 80 a 480 mg cada dos semanas. Según los cálculos en el modelo FC poblacional, la media geométrica de las concentraciones mínimas ($C_{\min}$) en equilibrio fue de 26,3 µg/ml en los pacientes que recibieron 240 mg cada 3 semanas. La acumulación media de la $C_{\min}$ en equilibrio es 2,7 veces mayor que la $C_{\min}$ después de la primera dosis.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

Las relaciones exposición-respuesta de toripalimab para la determinación de la eficacia son básicamente constantes en el intervalo de exposiciones alcanzadas para el CNF en JUPITER-02 y para el CEE en JUPITER-06. Las relaciones exposición-respuesta de toripalimab para la determinación de la seguridad fueron negativas (inversas) en el intervalo de exposiciones alcanzadas; no obstante, es probable que se trate de un artefacto que refleje la acumulación de toripalimab.

Se alcanzó la ocupación completa prevista del receptor de PD-1 en los inmunocitos con exposiciones inferiores a las logradas con concentraciones mínimas medias después de la primera dosis y en equilibrio con la dosis de 240 mg cada tres semanas.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de toripalimab en función de la edad (intervalo: de 19 a 85 años), el peso corporal (intervalo: de 39 a 164 kg), el sexo, la quimioterapia concomitante, la presencia de insuficiencia renal leve o moderada, la insuficiencia hepática leve, la masa tumoral o el cáncer primario.

Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal según el aclaramiento de creatinina estimado sobre el aclaramiento y el volumen de distribución de toripalimab se evaluaron mediante análisis farmacocinéticos poblacionales. No se hallaron diferencias en el aclaramiento ni en el volumen de distribución entre los pacientes con insuficiencia renal leve (Cl_{cr} de 60 a 89 ml/min; $n = 483$) o moderada (Cl_{cr} de 30 a 59 ml/min; $n = 114$) y los pacientes con función renal normal. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal grave (Cl_{cr} de 15 a 29 ml/min) en la farmacocinética de toripalimab.

Insuficiencia hepática

Los efectos de la insuficiencia hepática según el sistema de clasificación de los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer para la disfunción hepática sobre el aclaramiento y el volumen de distribución de toripalimab se evaluaron mediante análisis farmacocinéticos poblacionales. No se observaron diferencias en el aclaramiento ni en el volumen de distribución entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (de grado 1, $n = 166$) (bilirrubina total hasta 1,5 veces el límite superior de la normalidad [LSN] o

bilirrubina total dentro de los límites normales y aspartato aminotransferasa [ASAT] o alanina aminotransferasa [ALAT] >1 y ≤ 3 LSN) y los pacientes con función hepática normal. En los estudios clínicos sobre toripalimab, hubo un número reducido de pacientes con insuficiencia hepática moderada (de grado 2, $n = 1$; bilirrubina total entre $>1,5$ y 3 veces el LSN y cualquier valor de ASAT) y ningún paciente presentó insuficiencia hepática grave (de grado 3; bilirrubina total >3 veces el LSN y cualquier valor de ASAT).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios para analizar el potencial carcinógeno o genotóxico de toripalimab.

No se han llevado cabo estudios en animales sobre reproducción para evaluar el efecto de toripalimab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Una función esencial de la vía PD-1/PD-L1 es preservar la gestación mediante el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria materna al feto. En modelos murinos de gestación, se ha demostrado que el bloqueo de la transducción de señales de PD-L1 perturba la tolerancia al feto y provoca un aumento de muertes fetales.

No se han llevado cabo estudios de fertilidad con toripalimab. En estudios toxicológicos tras dosis repetidas de 4 y 26 semanas en monos *Cynomolgus*, no hubo efectos adversos o destacables en los órganos reproductores de machos y hembras. No obstante, es improbable que esos animales hubieran alcanzado la madurez sexual.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato
Manitol
Polisorbato 80
Cloruro de sodio
Citrato de sodio dihidrato
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir
3 años.

Después de la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso después de la dilución durante 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C o de entre 20 °C y 25 °C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso serán responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2° C y 8° C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de borosilicato neutro de tipo 1, tapado con un tapón de goma de clorobutilo y sellado con una cápsula con disco sobrepuesto (aluminio) de 20 mm, que contiene 6 ml de concentrado para solución para perfusión.

Cada caja contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación

- Inspeccionar visualmente la solución para comprobar si presenta partículas o cambio de color. La solución es entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarillenta. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Diluir LOQTORZI antes de su administración por vía intravenosa.
- Extraer el volumen requerido de LOQTORZI e inyectarlo lentamente en una bolsa de perfusión de 100 ml que contenga una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave. No agitar. La concentración final de la solución diluida debe situarse entre 1 mg/ml y 3 mg/ml.

Administración

- Administrar la solución diluida por vía intravenosa por medio de una bomba de perfusión utilizando un filtro en línea estéril (tamaño de poro de 0,2 micrómetros o 0,22 micrómetros).
- Primera perfusión: perfundir durante al menos 60 minutos.
- Perfusiones posteriores: si no se producen reacciones relacionadas con la perfusión durante la primera perfusión, las perfusiones posteriores podrán administrarse en 30 minutos.
- No administrar simultáneamente otros medicamentos en la misma vía intravenosa.
- Cuando LOQTORZI se administre el mismo día que la quimioterapia, debe administrarse antes que esta.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1853/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19-09-2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC deberá asegurarse de que, en cada Estado miembro en el que se comercialice LOQTORZI, todos los profesionales sanitarios que deban prescribir y utilizar LOQTORZI tengan acceso a/se les proporcione la tarjeta de información para el paciente.

La tarjeta de información para el paciente deberá contener los siguientes mensajes principales:

- El tratamiento con LOQTORZI puede incrementar el riesgo de padecer:
 - Neumonitis inmunomediada
 - Colitis inmunomediada
 - Hepatitis inmunomediada
 - Nefritis inmunomediada
 - Endocrinopatías inmunomediadas
 - Reacciones adversas cutáneas inmunomediadas
 - Otras reacciones adversas inmunomediadas
- Signos o síntomas del problema de seguridad y cuándo solicitar atención de un profesional sanitario (PS).
- Datos de contacto del médico prescriptor de LOQTORZI.
- La importancia de llevar en todo momento consigo la tarjeta de información para el paciente y de enseñarla siempre cuando se acuda a consulta con profesionales sanitarios distintos del médico prescriptor (p. ej., profesionales sanitarios de servicios de urgencia).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

LOQTORZI 240 mg concentrado para solución para perfusión
toripalimab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada mililitro de concentrado contiene 40 mg de toripalimab.
Un vial de 6 ml contiene 240 mg de toripalimab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidrato, manitol, polisorbato 80, cloruro de sodio, citrato de sodio dihidrato, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión.

240 mg/6 ml

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
Leer en el prospecto el periodo de validez del medicamento diluido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1853/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

LOQTORZI 240 mg concentrado para solución para perfusión
toripalimab
IV tras dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

240 mg/6 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

LOQTORZI 240 mg concentrado para solución para perfusión toripalimab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Es importante que lleve consigo la tarjeta de información para el paciente durante el tratamiento.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es LOQTORZI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir LOQTORZI
3. Cómo se administra LOQTORZI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de LOQTORZI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es LOQTORZI y para qué se utiliza

LOQTORZI contiene el principio activo toripalimab, que es un anticuerpo monoclonal, un tipo de proteína diseñada para reconocer una sustancia específica en el organismo y unirse a ella.

LOQTORZI se utiliza en adultos para tratar:

- un tipo de cáncer de cabeza y cuello llamado cáncer nasofaríngeo que comienza en la parte superior de la garganta por detrás de la nariz y cerca de la base del cráneo. Se utiliza cuando el cáncer se ha extendido a otras partes del cuerpo, o ha reaparecido después de un tratamiento anterior y no puede extirparse mediante cirugía.
- un tipo de cáncer de esófago llamado cáncer epidermoide esofágico. Se utiliza cuando el cáncer no puede extirparse mediante cirugía, ha reaparecido después de un tratamiento anterior o se ha extendido a otras partes del cuerpo.

LOQTORZI se administra en combinación con otros medicamentos contra el cáncer. Es importante que lea también los prospectos de esos medicamentos. Si tiene alguna duda sobre LOQTORZI o estos otros medicamentos, pregunte a su médico.

El principio activo de LOQTORZI, toripalimab, actúa uniéndose a una proteína específica llamada receptor 1 de muerte programada (PD-1). La proteína PD-1 puede detener la actividad de los linfocitos T (un tipo de glóbulos blancos que forma parte del sistema inmunitario, las defensas naturales del cuerpo), lo que impide que el sistema inmunitario combata el cáncer. Al unirse a la proteína PD-1, toripalimab bloquea su acción y le impide desactivar los linfocitos T. Esto contribuye a que aumenten su actividad contra el cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir LOQTORZI

No deben administrarle LOQTORZI

- si es alérgico a toripalimab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir LOQTORZI:

- si tiene una enfermedad autoinmune (una enfermedad en la que el cuerpo ataca a sus propias células);
- si tiene problemas pulmonares o problemas respiratorios (lo que se llama neumonitis);
- si le han dicho que su cáncer se ha extendido al cerebro;
- si tiene una infección vírica activa en el hígado, como hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC);
- si tiene tuberculosis (TB) activa;
- si tiene una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA);
- si tiene una lesión en el hígado;
- si tiene una lesión en los riñones;
- si ha recibido un trasplante de órgano sólido o un trasplante de médula ósea (células madre) en el que se usaron células madre de un donante (alotrasplante);
- si está tomando actualmente medicamentos que inhiban su sistema inmunitario, por ejemplo, corticoesteroides como prednisona.

LOQTORZI actúa sobre su sistema inmunitario. Puede causar inflamación en partes de su cuerpo. El riesgo de estos efectos adversos puede ser mayor si ya tiene una enfermedad autoinmune (una enfermedad en la que el cuerpo ataca a sus propias células). También puede que tenga brotes frecuentes de su enfermedad autoinmune, que en la mayoría de los casos son leves.

Si está en alguna de las circunstancias anteriores (o no está seguro), hable con su médico antes de recibir LOQTORZI.

Cuando reciba LOQTORZI, es posible que presente algunos efectos adversos graves. Estos efectos adversos pueden ser potencialmente mortales y pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento o incluso después de que este haya finalizado. Puede presentar más de un efecto adverso al mismo tiempo.

Si presenta alguna de las siguientes dolencias, llame o acuda a su médico inmediatamente:

- inflamación de los pulmones (neumonitis), que puede incluir síntomas como falta de aliento, dolor de pecho o tos;
- inflamación del intestino grueso (colitis), que puede incluir síntomas como diarrea o un número de deposiciones mayor del habitual, heces negras, alquitranosas y viscosas o heces con sangre o mucosidad, dolor de estómago intenso o abdomen doloroso a la palpación;
- inflamación del hígado (hepatitis), que puede incluir síntomas como náuseas o vómitos, menos hambre, dolor en la parte derecha del estómago, color amarillento de la piel o el blanco de los ojos, orina turbia o sangrado o formación de moratones con más facilidad de lo normal;
- inflamación de las glándulas que segregan hormonas (sobre todo la glándula tiroidea, la hipófisis y las glándulas suprarrenales), que pueden incluir síntomas como latido cardíaco rápido, pérdida de peso, aumento de la sudoración, aumento de peso, caída del pelo, sensación de frío, estreñimiento, voz más grave, dolores musculares, mareo o desmayo, dolores de cabeza que no desaparecen o dolor de cabeza atípico;
- diabetes de tipo 1, incluida cetoacidosis diabética (presencia de ácido en la sangre producido por la diabetes), que puede incluir síntomas como sensación de más hambre o sed de lo habitual, necesidad de orinar más a menudo o pérdida de peso, sensación de cansancio o náuseas, dolor de estómago, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia atípica, sabor dulce o metálico en la boca, u orina o sudor con un olor diferente;

- inflamación de los riñones (nefritis), que puede incluir síntomas como cambios en la cantidad o el color de la orina;
- inflamación de la piel, que puede incluir síntomas como erupción, picazón, formación de ampollas en la piel, descamación o llagas, o úlceras en la boca o en las mucosas de la nariz, la garganta o la zona genital;
- inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), que puede incluir síntomas como falta de aliento, latido cardíaco irregular, sensación de cansancio o dolor de pecho;
- inflamación de los músculos (miositis), que puede incluir síntomas como dolor o debilidad musculares;
- inflamación de la úvea, la capa debajo del blanco del globo ocular (uveítis), que puede incluir una alteración de la visión;
- inflamación del páncreas (pancreatitis), que puede incluir síntomas como dolor abdominal, náuseas y vómitos;
- inflamación de la vejiga (cistitis), que puede incluir síntomas como dolor al orinar y sangre en la orina;
- inflamación de las articulaciones (artritis/artralgia), que puede incluir síntomas como articulaciones dolorosas, enrojecidas o inflamadas o daño permanente en las articulaciones;
- reacciones a la perfusión, que pueden incluir síntomas como fiebre, escalofríos, picazón o erupción, náuseas y tensión arterial baja;
- problemas en otras partes del cuerpo (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).

Su médico puede darle otros medicamentos para evitar complicaciones más graves y aliviarle los síntomas, aplazar la administración de la siguiente dosis de LOQTORZI o detener su tratamiento con este medicamento. Tenga en cuenta que, a veces, estos signos y síntomas se manifiestan de forma diferida, y pueden aparecer semanas o meses después de su última dosis. Antes del tratamiento, el médico comprobará su estado general de salud. También le harán análisis de sangre durante el tratamiento.

Con el uso de LOQTORZI puede producirse el rechazo de trasplantes de órgano sólido (como trasplantes de riñón, pulmón, corazón o hígado) en pacientes que hayan recibido dichos trasplantes, así como complicaciones, como la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), en personas que hayan recibido un trasplante de médula ósea (células madre) en el que se hayan empleado células madre de un donante (alotrasplante). Estas complicaciones pueden ser graves y pueden provocar la muerte. Pueden darse si ha recibido este tipo de trasplante en el pasado o si lo recibe en el futuro. Su médico le vigilará para detectar signos y síntomas de estas complicaciones, como erupción cutánea, inflamación del hígado, dolor abdominal o diarrea.

Niños y adolescentes

LOQTORZI no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha estudiado en pacientes menores de esta edad.

Otros medicamentos y LOQTORZI

Informe a su médico o enfermero

- Si está tomando medicamentos que inhiben su sistema inmunitario, como corticoesteroides (por ejemplo, prednisona). Estos medicamentos pueden interferir con el efecto de LOQTORZI. Sin embargo, cuando le estén tratando con LOQTORZI, su médico puede darle corticoesteroides para aliviar los efectos adversos que pueda tener con este medicamento. También le pueden dar corticoesteroides antes de que reciba LOQTORZI en combinación con quimioterapia para evitar o tratar las náuseas, los vómitos y otros efectos adversos causados por la quimioterapia.
- Si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. No tome ningún otro medicamento durante su tratamiento sin hablarlo primero con su médico.

Embarazo

- No deben administrarle LOQTORZI si está embarazada, a menos que su médico se lo recomiende expresamente.

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- LOQTORZI puede causar efectos perjudiciales o la muerte del bebé en gestación.
- Si usted es una mujer que podría quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras la estén tratando con LOQTORZI y durante al menos 4 meses después de su última dosis.

Lactancia

- Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No debe amamantar durante el tratamiento ni hasta por lo menos 4 meses después de la última dosis de LOQTORZI.
- Se desconoce si LOQTORZI se excreta en la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

LOQTORZI puede tener un pequeño efecto en la capacidad para conducir y usar máquinas, ya que la sensación de mareo o cansancio son posibles efectos adversos. No conduzca ni use máquinas a menos que esté seguro de que se encuentra bien.

LOQTORZI contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis esto es, esencialmente «exento de sodio». Sin embargo, antes de que le administren LOQTORZI, este medicamento se mezcla con una solución que contiene sodio. Hable con su médico si sigue una dieta con bajo contenido de sal.

LOQTORZI contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 1,2 mg de polisorbato 80 en cada vial de 6 ml, equivalente a 0,2 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo recibe LOQTORZI

Le administrarán LOQTORZI en un hospital o clínica bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer.

La dosis recomendada es 240 mg cada 3 semanas. Su médico se lo administrará en forma de perfusión (gotero) en una vena. La perfusión durará unos 60 minutos la primera vez. Para las dosis siguientes, la duración puede disminuir a unos 30 minutos.

Su médico decidirá cuántos tratamientos necesita.

LOQTORZI se administra en combinación con otros medicamentos contra el cáncer. Le administrarán LOQTORZI en primer lugar, seguido de los demás medicamentos.

Si olvidó una cita para recibir LOQTORZI

Contacte inmediatamente con su médico u hospital para reprogramar su cita. Es muy importante que no olvide ninguna dosis de este medicamento.

Si interrumpe el tratamiento con LOQTORZI

Si interrumpe su tratamiento, puede dejar de experimentar el efecto de este medicamento. No interrumpa el tratamiento con LOQTORZI antes de consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

Tarjeta de información para el paciente

Puede encontrar información importante procedente de este prospecto en la tarjeta de información para el paciente que le ha entregado su médico. Es importante que guarde esta tarjeta de información para el paciente y se la enseñe a su pareja o cuidadores.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

A continuación, se enumeran por frecuencia los efectos adversos graves que pueden derivar en hospitalización o fallecimiento.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- inflamación de los pulmones (neumonitis)
- inflamación de la piel (reacciones cutáneas inmunomediadas)
- inflamación del hígado (hepatitis)
- inflamación del músculo cardíaco (miocarditis)
- inflamación de los músculos (miositis)
- inflamación del intestino grueso (colitis)
- inflamación de las glándulas suprarrenales (insuficiencia suprarrenal)
- inflamación de los riñones (nefritis)
- disminución del número de plaquetas (trombocitopenia inmunitaria)
- inflamación del tiroides (hipertiroidismo, tiroiditis)
- inflamación de la glándula tiroidea (hipotiroidismo)
- inflamación de las células productoras de insulina (diabetes *mellitus*, hiperglucemia)
- inflamación de la hipófisis (hipofisitis)
- reacciones a la perfusión

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas)

- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- inflamación de la vejiga (cistitis)
- inflamación de las articulaciones (artritis, artralgia)

Problemas en otras partes del cuerpo, otros efectos adversos de origen inmunitario (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles sobre toripalimab, pero se han notificado con esta clase de medicamentos)

- inflamación del encéfalo (encefalitis), que puede incluir síntomas como confusión, fiebre, problemas de memoria o convulsiones
- síndrome miasténico, una afección en la que los músculos se debilitan y se fatigan con rapidez
- inflamación de los nervios, incluido el síndrome de Guillain-Barré: los síntomas pueden incluir debilidad en los músculos de brazos y piernas, o en los músculos de la cara, visión doble, y hormigueo en manos y pies
- rabdomiólisis, con síntomas como rigidez de músculos y articulaciones, y espasmos musculares
- rechazo de un órgano trasplantado
- inflamación de la úvea (uveítis)

Si experimenta cualquiera de estos efectos adversos graves, busque atención médica urgente o consulte a su médico de inmediato.

Los siguientes efectos adversos se han notificado en estudios clínicos con toripalimab:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- disminución del apetito

- pérdida de peso
- fatiga (sensación de cansancio)
- pirexia (fiebre)
- tos
- dolor abdominal (dolor de vientre)
- dolor
- náuseas
- vómitos
- diarrea, colitis (inflamación del intestino grueso)
- estreñimiento
- neuropatía (daño en los nervios)
- anemia (concentraciones bajas de glóbulos rojos)
- trombocitopenia (concentraciones bajas de plaquetas en sangre, que son los componentes que ayudan a la coagulación de la sangre)
- leucopenia (concentraciones bajas de glóbulos blancos)
- neutropenia (concentraciones bajas de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco)
- infección respiratoria de las vías altas (infección de nariz y garganta)
- hiponatremia (Concentraciones bajas de sodio en sangre)
- hipoproteinemia (concentraciones bajas de proteínas en sangre)
- hipopotasemia (concentraciones bajas de potasio en sangre, que pueden causar debilidad muscular, calambres musculares, hormigueo y alteración del ritmo cardíaco)
- hiperglucemia (concentraciones altas de glucosa en sangre)
- hiperuricemia (concentraciones altas de ácido úrico, un subproducto del metabolismo, en sangre)
- hiperbilirrubinemia (concentraciones altas de bilirrubina, un producto de degradación de los glóbulos rojos, en sangre, que puede causar un color amarillento de la piel y los ojos)
- proteinuria (exceso de proteínas en la orina)
- hematuria (sangre en la orina)
- erupción con inflamación de la piel, picazón, formación de ampollas, descamación o llagas, problema de la piel parecido al acné
- prurito (picazón)
- dolor musculoesquelético (de músculos y huesos)
- hipotiroidismo (glándula tiroidea hipoactiva, con síntomas de cansancio, aumento de peso, y cambios en la piel y el pelo)
- arritmia (latido cardíaco anómalo o irregular)
- resultados anómalos en las pruebas de la función hepática
- resultados anómalos en las pruebas de la función tiroidea
- resultados anómalos en las pruebas que miden las concentraciones de lípidos en sangre
- resultados anómalos en el análisis de orina

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- vómitos; flatulencia y distensión de la tripa; reflujo de los ácidos del estómago; sangre en las heces
- disminución del flujo de contenido intestinal u oclusión intestinal
- llagas o sensación de ardor en la boca, las encías, la garganta o el esófago; boca seca; dolor de muelas
- hiperactividad de la glándula tiroidea
- escalofríos, enfermedad de tipo gripal
- dolor (en músculos, huesos, ganglios linfáticos y pecho)
- trastorno ocular (ojo seco o con picor, cataratas)
- daño en los riñones
- falta de aliento; inflamación de los pulmones, líquido alrededor de los pulmones; hemorragia nasal, expectoración de sangre, congestión o irritación de las vías respiratorias altas
- disminución del número de plaquetas (formación de moratones o sangrado con más facilidad)

- problemas para dormir; cambios de humor
- sudores nocturnos; aumento de la sudoración
- inflamación de los nervios que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o ardor; dolor de cabeza; mareo
- infección de los pulmones, infección urinaria, infección (tipo o localización desconocidos), infecciones de oídos, infección fúngica de la boca, infección por el virus del herpes
- cambio de color de la piel en forma de manchas (incluye pérdida de pigmentación, vitiligo), caída del pelo, piel seca, cambios de color del pelo, mayor sensibilidad a la luz solar, descamación de la piel o llagas
- debilidad muscular
- inflamación del hígado
- tensión arterial alta o baja; coágulos de sangre; dolor causado por el cáncer
- trastorno del oído, dolor de oídos, zumbidos; pérdida de audición; visión borrosa
- infección de los pulmones, infección respiratoria de vías altas, infección urinaria

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- inflamación del estómago
- inflamación del páncreas
- diabetes de tipo 1, incluida cetoacidosis diabética
- dolor muscular
- intolerancia a la temperatura, sed
- dificultades respiratorias, sibilancias, ronquera
- congestión de los senos paranasales, anomalías en la articulación del habla
- reacciones relacionadas con la perfusión del medicamento
- cambio en el sentido del gusto; somnolencia; trastorno del habla
- conjuntivitis, gingivitis, infecciones de la piel y del tejido subcutáneo
- inflamación de las articulaciones; hernia discal; espasmos musculares
- dolor de hígado, inflamación de la vesícula biliar
- disminución de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales; inflamación de la hipófisis, una glándula situada en la base del cerebro; inflamación de la glándula tiroidea
- acumulación de líquido alrededor del corazón; inflamación del músculo cardíaco; daño en el músculo cardíaco
- hemorragia tumoral, rotura de tumor
- edema genital, edema escrotal
- inflamación del ojo (que causa dolor y enrojecimiento ocular), problemas con el movimiento coordinado de los ojos; inflamación del nervio óptico
- reacción alérgica

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas)

- gas en la pared intestinal, pérdida de sensibilidad en la boca, hinchazón o cambio de color de la lengua
- inflamación de las capas que recubren los pulmones; mayor cantidad de esputo
- engrosamiento de las cuerdas vocales
- diverticulitis
- inflamación de la piel (engrosada, a veces con escamas; picazón crónica o formación de escamas; dolor en la piel)
- inflamación de los músculos que puede incluir dolor o debilidad musculares (miositis), y podría asociarse con una erupción (dermatomiositis)
- inflamación de la grasa subcutánea, moratones en la piel
- hiperactividad de la glándula paratiroidea; hipoactividad de la hipófisis
- parálisis de las extremidades, alteración de la atención
- aneurisma aórtico
- anomalías en la menstruación
- flujo vaginal, o picazón o dolor en la piel de la parte exterior de la vagina

- pérdida de audición; sensación de pérdida de equilibrio
- hinchazón y picor de párpado; hipermetropía (visión de cerca borrosa)
- infección (brote de hepatitis B)

Consulte a su médico si presenta cualquiera de estos efectos adversos citados anteriormente.

Cambios en los resultados de las pruebas

LOQTORZI solo o en combinación puede causar cambios en los resultados de las pruebas que le haga su médico, como:

- anomalías en las pruebas de la función hepática (como cantidades elevadas de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, γ -glutamyl transferasa o fosfatasa alcalina en la sangre)
- anomalías en las pruebas de la función renal (como cantidades elevadas de creatinina y otros productos de desecho, ácido úrico y urea en sangre; aumento del número de células o la cantidad de proteína en orina, cantidad anómala de productos de desecho en la orina)
- cantidades elevadas de la enzima que descompone las grasas y de la enzima que descompone el almidón
- disminución de la cantidad de potasio, calcio, sodio, magnesio, cloruro, fosfato y proteínas en la sangre
- cantidad elevada de calcio, potasio, magnesio, sodio o fosfato en la sangre
- cantidad elevada de las enzimas musculares en la sangre
- anomalías en las pruebas de la función tiroidea; anticuerpo antitiroideo positivo; aumento de peso
- cantidades anómalas de lípidos y proteínas en la sangre
- cambios en el equilibrio acidobásico en la sangre
- disminución de más de un tipo de glóbulos sanguíneos (glóbulos blancos, glóbulos rojos, plaquetas)
- valores elevados de glóbulos blancos y de neutrófilos; recuento anómalo de eosinófilos, recuento plaquetario elevado
- aumento o disminución de las cantidades en sangre de hormonas producidas por las glándulas endocrinas
- anomalías en las pruebas cardíacas

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de LOQTORZI

Le administrarán LOQTORZI en un hospital o clínica y los profesionales sanitarios serán responsables de su conservación.

Si le entregan una caja de LOQTORZI, debe conservarla de la siguiente manera:

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del vial. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Tras la dilución, si la solución diluida no se utiliza inmediatamente, puede almacenarse a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) durante un máximo de 8 horas o a una temperatura entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 24 horas desde el momento de la

dilución hasta el final de la administración. Estos plazos incluyen el tiempo transcurrido desde la dilución hasta el final de la administración.

- No utilizar este medicamento si contiene partículas visibles.
- No conservar medicamento sobrante para reutilizarlo. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de LOQTORZI

- El principio activo es toripalimab.

Un vial de 6 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 240 mg de toripalimab.

Cada mililitro de concentrado para solución para perfusión contiene 40 mg de toripalimab.

- Los demás componentes son ácido cítrico monohidrato, manitol, polisorbato 80, cloruro de sodio, citrato de sodio dihidrato (sección 2 “LOQTORZI contiene sodio”) y agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

LOQTORZI se suministra como una solución entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarillenta, esencialmente exenta de partículas visibles.

Está disponible en cajas que contienen un vial de vidrio, que contiene 6 ml de concentrado para solución para perfusión.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tél/Tel: +353 89 942 9116

България

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Тел.: +359 879 544 711

Lietuva

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Luxembourg/Luxemburg

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tél/Tel: +353 89 942 9116

Česká republika

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Danmark

LEO Pharma A/S
Tlf.: +45 4494 5888

Deutschland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Eesti

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Ελλάδα

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 212 222 5000

España

Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 30 14 40 00

Hrvatska

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Ireland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Ísland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Sími: +353 89 942 9116

Italia

LEO Pharma S.p.A
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος

Topalliance Biosciences Europe Limited
Τηλ: +353 89 942 9116

Latvija

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Magyarország

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Malta

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Nederland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Norge

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tlf: +353 89 942 9116

Österreich

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Polska

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 711 0760

România

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Slovenija

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Slovenská republika

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Suomi/Finland

LEO Pharma OY
Puh/Tel: +358 20 721 8440

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 35 22 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Preparación

- Inspeccionar visualmente la solución para comprobar si presenta partículas o cambio de color. La solución es entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarillenta. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Diluir LOQTORZI antes de su administración intravenosa.
- Extraer el volumen requerido de LOQTORZI e inyectarlo lentamente en una bolsa de perfusión de 100 ml que contenga una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave. No agitar. La concentración final de la solución diluida debe situarse entre 1 mg/ml y 3 mg/ml.

Administración

- Administrar la solución diluida por vía intravenosa por medio de una bomba de perfusión utilizando un filtro en línea estéril (tamaño de poro de 0,2 micrómetros o 0,22 micrómetros).
- Primera perfusión: perfundir durante al menos 60 minutos.
- Perfusiones posteriores: si no se producen reacciones relacionadas con la perfusión durante la primera perfusión, las perfusiones posteriores podrán administrarse en 30 minutos.
- No administrar simultáneamente otros medicamentos en la misma vía intravenosa.
- Cuando LOQTORZI se administre el mismo día que la quimioterapia, debe administrarse antes que esta.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.