

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LOQTORZI 240 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 240 mg toripalimabi.

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 40 mg toripalimabi.

Toripalimab on immunoglobuliin G4 (IgG4) humaniseeritud monoklonaalne antikeha (mAb), mis on toodetud Hiina hamstri munasarjarakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaoleva toimega abiaine

Üks 6 ml viaal sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ja 1,2 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge kuni veidi pärlendav, värvitu kuni kollakas lahus, milles ei ole nähtavaid osakesi. Lahuse kontsentraadi pH on 5,5–6,5 ja osmolaalsus 260–340 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

LOQTORZI kombinatsioonis tsisplatiini ja gemtsitabiiniga on näidustatud korduva, kirurgilisele või kiiritusravile mitte alluva või metastaatilise nasofarüngealse kartsinoomiga täiskasvanute esmavaliku raviks.

LOQTORZI kombinatsioonis tsisplatiini ja paklitakseliga on näidustatud mitteresetseeritava kaugelearenenud, korduva või metastaatilise söögitoru lamerakk-kartsinoomiga täiskasvanute esmavaliku raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama vähiravis kogenud arstid ja see peab toimuma nende juhendamisel.

Annustamine

LOQTORZI soovitatav annustamisskeem on 240 mg iga 3 nädala tagant intravenoosse infusioonina esimese infusiooni korral 60 minuti jooksul. Juhul kui esimese infusiooni ajal ei teki olulist infusiooniga seotud reaktsiooni, võib järgnevad infusioonid teha 30 minuti jooksul.

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni, talumatu toksilisuse tekkimiseni või maksimaalselt kuni 24 kuud.

Annuse kohandamine

Soovitavad kohandamised kõrvaltoimete vältimiseks on esitatud tabelis 1.

Vt kombinatsioonis LOQTORZI'ga kasutatavate teiste ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Tabel 1. Soovitavad LOQTORZI'ga saadava ravi kohandamised

Kõrvaltoime	Raskusaste ¹	Ravi kohandamine
Immuunseotud kõrvaltoimed		
Pneumoniit	2. aste	Paus ²
	3. või 4. aste	Lõpetada jäädavalt
Kõhulahtisus/koliit	2. või 3. aste	Paus ²
	4. aste	Lõpetada jäädavalt
Hepatiit	Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) /alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ületab normi ülemist piiri (<i>upper limit of normal</i> , ULN) enam kui 3 ja kuni 5 korda või Üldbilirubiini sisaldus ületab normi ülemist piiri enam kui 1,5 ja kuni 3 korda	Paus ²
	ASAT või ALAT ületab normi ülemist piiri enam kui 5 korda või üldbilirubiini sisaldus ületab normi ülemist piiri enam kui 3 korda	Lõpetada jäädavalt
Endokrinopaatiad	2. kuni 4. astme neerupealiste puudulikkus või hüpofüsiit	Teha paus, kuni hormoonasendusraviga saavutatakse kliiniline stabiilsus ²
	3. või 4. astme hüpertüreooos või türeoidiit	Teha paus, kuni sobiva raviga saavutatakse kliiniline stabiilsus
	3. või 4. astme diabeet	Teha paus, kuni antihüperglükeemilise (insuliini) raviga saavutatakse kliiniline stabiilsus
	1.–4. astme hüpotüreooos	Kasutada hormoonasendusravi ilma toripalimabita
Neerufunktsiooni kahjustusega nefriit	2. kuni 3. astme vere kreatiniinisalduse suurenemine	Paus ²
	4. astme vere kreatiniinisalduse suurenemine	Lõpetada jäädavalt
Eksfoliatiivsed dermatoloogilised haigused	Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) või eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööbe (DRESS, <i>drug</i>	Paus ²

Kõrvaltoime	Raskusaste ¹	Ravi kohandamine
Immuunseotud kõrvaltoimed		
	<i>rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>) kahtlus	
	Kinnitatud SJS, TEN või DRESS	Lõpetada jäädavalt
Müokardiit	2., 3. või 4. aste	Lõpetada jäädavalt
Müosiit	2. kuni 3. aste	Olenevalt raskusastmest teha paus või lõpetada jäädavalt ²
	4. aste	Lõpetada jäädavalt
Muud kõrvaltoimed (sh mittepiiravalt neuroloogiline toksilisus, pankreatiit, iriit, uveiid, immuunseotud tsüstiit ja immuunseotud põletikuline artriit)	2. kuni 3. aste	Olenevalt tüübist ja raskusastmest teha paus või lõpetada jäädavalt ²
	4. aste	Lõpetada jäädavalt
Infusiooniga seotud reaktsioonid		
Infusiooniga seotud reaktsioonid	1. või 2. aste	Infusioon katkestada või vähendada selle kiirust
	3. või 4. aste	Infusioon lõpetada. Lõpetada jäädavalt

¹ Riikliku Vähiinstituudi (NCI, National Cancer Institute) kõrvaltoimete terminoloogia ühtsete kriteeriumite (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) versiooni 5.0 põhjal

² Patsientidel, kellel pärast kortikosteroidide vähendamist taandus haigus 0. kuni 1. astmele, jätkata LOQTORZI-ga. Lõpetada jäädavalt, kui ei saavutatud vähemalt 1. astet 12 nädala jooksul pärast steroidravi alustamist või ei ole võimalik vähendada prednisooni annust 10 mg või väiksema annuseni (või võrdväärse) ööpäevas 12 nädala jooksul pärast steroidravi alustamist või ei ole võimalik endokrinopaatiaid hormoonasendusraviga kliiniliselt stabiliseerida.

Patsiendikaart

Kõik LOQTORZI't välja kirjutavad isikud peavad patsienti teavitama patsiendikaardist ja selgitama, mida teha, kui neil peaks tekkima mis tahes immuunseotud kõrvaltoime sümptom. Arst annab kõigile patsientidele patsiendikaardi.

Erirühmad

Eakad

Annuse kohandamist 65-aastastel või vanematel patsientidel ei soovitata (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Raske neerukahjustusega patsientide annustamissoovituste kohta ei ole piisavalt andmeid (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide annustamissoovituste kohta ei ole piisavalt andmeid (vt lõik 5.2).

Lapsed

LOQTORZI ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

LOQTORZI on mõeldud ainult intravenoosseks kasutamiseks ja seda tuleb manustada infusiooni teel. Esimene infusioon tuleb teha 60 minuti jooksul infusioonipumba abil läbi voolikusisese filtri (poori suurus 0,2 mikronit või 0,22 mikronit). Juhul kui esimese infusiooni ajal ei tekkinud infusiooniga seotud reaktsioone, võib järgnevad infusioonid teha 30 minuti jooksul.

Ärge manustage teisi ravimeid läbi sama intravenoosse vooliku.

Keemiaraviga samal päeval manustamise korral tuleb LOQTORZI't manustada enne keemiaravi.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Immuunseotud kõrvaltoimed

Immuunseotud rasked või surmavad kõrvaltoimed võivad esineda patsientidel, keda ravitakse antikehadega, sh toripalimabiga, mis blokeerivad programmeeritud rakusurma valgu 1 / programmeeritud rakusurma ligandi 1 (PD-1/PD-L1, *programmed cell death protein-1 / programmed death-ligand 1*) rada. Kuigi immuunseotud kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt PD-1/PD-L1 blokeerivate antikehadega ravimise ajal, võivad sümptomid tekkida ka pärast ravi lõpetamist. Immuunseotud kõrvaltoimed võivad ilmned mis tahes elundis või koes ja võivad mõjutada samal ajal mitut elundkonda. Selles lõigus loetletud olulised immuunseotud kõrvaltoimed ei hõlma kõiki võimalikke raskeid ja surmavaid immuunsüsteemiga seotud reaktsioone.

Immuunseotud kõrvaltoimete varajane tuvastamine ja ravi on hädavajalik, et tagada PD-1/PD-L1 blokeerivate antikehade ohutu kasutamine. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida immuunseotud kõrvaltoimete sümptomite ja nähtude ilmnemise suhtes. Kliinilisi näitajaid, sealhulgas maksaensüümide aktiivsust, kreatiniini sisaldust ja kilpnäärme funktsiooni, tuleb hinnata ravi alguses ning perioodiliselt ravi ajal. Juhul kui on immuunseotud kõrvaltoimete kahtlus, tuleb teha sobivad uuringud, et välistada alternatiivsed etioloogiad, sh infektsioon. Ravi tuleb alustada kohe, sh vajaduse korral eriarstiga konsulteerida.

Olenevalt kõrvaltoime tüübist ja raskusastmest tuleb toripalimabiga saadavas ravis teha paus või lõpetada see jäädavalt (vt lõik 4.2). Kui toripalimabiga ravimisel tuleb teha paus või see jäädavalt lõpetada, tuleb manustada süsteemselt kortikosteroide (1 kuni 2 mg/kg/ööpäev prednisooni või võrdväärset), kuni toimub paranemine 1. astmele või madalamale. Kui kahtlustate müokardiiti, tuleb alustada suures annuses steroidide manustamist (nt metüülprednisoloon 1 g/ööpäev intravenoosselt 3...5 päeva). Paranemisel 1. astmele või madalamale tuleb alustada kortikosteroidide vähendamist. Tuleb kaaluda muude süsteemsete immuunsupressantide manustamist patsientidele, kelle immuunseotud kõrvaltoimeid ei ole võimalik kortikosteroidraviga kontrollida. Endokrinopaatiate hormoonasendusravi tuleb alustada vastavalt vajadusele.

Ravi toripalimabiga võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimase toripalimabi annuse manustamist, kui kõrvaltoime taandub $\leq$ 1. astmele ja kortikosteroidide annust on vähendatud kogusele $\leq$ 10 mg prednisooni või võrdväärset ööpäevas.

Ravi toripalimabiga tuleb jäädavalt lõpetada mis tahes 3. astme immuunseotud kõrvaltoime taastekkimisel ja mis tahes 4. astme immuunseotud kõrvaltoime toksilisuse ilmnemisel, välja arvatud endokrinopaatiate korral, mida kontrollitakse asendushormoonide abil (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kõrvaltoimete toksilisuse ravi suuniseid, mille korral pole tingimata vaja süsteemseid steroide (nt endokrinopaatiaid ja nahareaktsioonid), käsitletakse allpool.

Jälgimisüuringute andmed näitavad, et pärast ravi immuunkontrollpunkti inhibiitoritega võib risk immuunvahendatud kõrvaltoimete tekkeks juba olemasoleva autoimmuunhaigusega patsientidel olla suurenenud võrreldes riskiga patsientidel, kellel ei ole eelnevalt autoimmuunhaigust. Lisaks esines tihti juba olemasoleva autoimmuunhaiguse ägenemisi, mis olid siiski enamasti kerged ja allusid ravile.

Immuunseotud pneumoniit

Toripalimab võib põhjustada immuunseotud pneumoniiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Pneumoniidi kahtlus tuleb kinnitada radiograafiauuringutega ja välistada muud põhjused. Patsiente tuleb vastavalt kliinilisele näidustusele ravida kohandades ravi toripalimabiga ja kasutades kortikosteroidide (vt lõik 4.2 ja kortikosteroidravi suuniseid lõigust 4.4 ülal).

Immuunseotud koliit

Toripalimab võib põhjustada immuunseotud koliiti, millega võib kaasneda kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida koliidi nähtude ja sümptomite suhtes ning vastavalt kliinilistele näidustustele kohandada toripalimabiga saadavat ravi ja ravida kõhulahtisusevastaste ainete ja kortikosteroididega (vt lõik 4.2 ja kortikosteroidravi suuniseid lõigust 4.4 ülal). Kortikosteroidravile refraktoorse koliidi korral tuleb kaaluda infektsiooniuuringute kordamist, et välistada alternatiivsed etioloogiad. Teisi PD-1/PD-L1 blokeerivaid antikehasid saavatel patsientidel on dokumenteeritud tsütomegaloviiruse (CMV, *cytomegalovirus*) infektsioon/taasteke kortikosteroidravile refraktoorse immuunseotud koliidi korral.

Maksatoksilisus ja immuunseotud hepatiit

Toripalimab võib põhjustada immuunseotud hepatiiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni muutuste suhtes perioodiliselt ja nagu on näidustatud kliinilise hinnangu alusel. Patsiente tuleb ravida vastavalt kliinilisele näidustusele kohandades toripalimabiga (vt lõik 4.2) ja kasutades kortikosteroidide (kortikosteroidravi suuniseid vt lõigust 4.4 ülal).

Immuunseotud endokrinopaatiaid

Neerupealiste puudulikkus

Toripalimab võib põhjustada immuunseotud neerupealiste puudulikkust (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. 2. kuni 4. astme neerupealiste puudulikkuse korral tuleb toripalimabiga teha paus, kuni patsiendil saavutatakse füsioloogilise hormoonasendusraviga kliiniline stabiilsus (vt lõik 4.2).

Hüpfüsiit

Toripalimab võib põhjustada immuunseotud hüpfüsiiti (vt lõik 4.8). Hüpfüsiit võib ilmned aegdate sümptomitega, mis on seotud massiefektidega, nagu peavalu, fotofoobia või nägemisvälja defektid. Hüpfüsiit võib põhjustada hüpopituitarismi. Patsiente tuleb jälgida hüpfüsiidi nähtude ja sümptomite suhtes. 2. kuni 4. astme hüpfüsiidi korral tuleb toripalimabiga teha paus, kuni patsiendil saavutatakse füsioloogilise hormoonasendusraviga kliiniline stabiilsus (vt lõik 4.2).

Kilpnäärmehäired

Toripalimab võib põhjustada immuunseotud kilpnäärmehäireid (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida kilpnäärmehäirete nähtude ja sümptomite suhtes enne ravi ning perioodiliselt selle ajal ja nagu on näidustatud kliinilise hinnangu alusel.

Hüpotüreooosi on võimalik ravida asendusraviga ilma toripalimabi kasutamist katkestamata ja ilma kortikosteroidideta (vt lõik 4.2). Türeoidiit võib esineda koos kaasneva kilpnäärme talitlushäirega või ilma selleta. Türeoidiiti ja hüpotüreooosi võib ravida sümptomaatilisel, mis võib hõlmata kilpnäärme supresseerimist ja/või kortikosteroidravi ägeda türeoidiidi korral. Toripalimabiga tuleb teha paus 3. astme türeoidiidi ja hüpotüreooosi esinemisel, kuni see on raviga kontrolli alla saadud ning patsient

on kliiniliselt stabiilne. Patsiente tuleb jälgida hüpoteüreoosi tekke suhtes, mis võib järgneda hüpertüreoosile või türeoidiidile. Jälgida tuleb kilpnäärme funktsiooni ja hormoonide tasemeid, et tagada sobiv hormoonasendusravi.

1. tüüpi diabeet, mis võib esineda koos diabeetilise ketoatsidoosiga

Toripalimab võib põhjustada 1. tüüpi diabeeti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia või teiste diabeedi nähtude ja sümptomite suhtes. Insuliinravi tuleb 1. tüüpi diabeedi korral alustada nagu kliiniliselt näidustatud ja toripalimabiga tuleb teha paus ≥ 3 . astme hüperglükeemiaga patsientidel. Ravi toripalimabiga võib jätkata, kui diabeet on saadud raviga, sh insuliinraviga, kontrolli alla ja patsient on kliiniliselt stabiilne (vt lõik 4.2).

Immuunseotud nefriit

Toripalimab võib põhjustada immuunseotud nefriiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste ja muude neerufunktsiooni häirete põhjuste suhtes. Ravi toripalimabiga tuleb kohandada (vt lõik 4.2) ja alustada ravi kortikosteroididega, nagu on kliiniliselt näidustatud (kortikosteroidravi suuniseid vt lõigust 4.4 ülal).

Immuunseotud naha kõrvaltoimed

Toripalimab võib põhjustada immuunseotud löövet või dermatiiti (vt lõik 4.8). PD-1/PD-L1 blokeerivaid antikehi saavatel patsientidel on dokumenteeritud eksfoliatiivset dermatiiti, sh Stevensi-Johnsoni sündroomi, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilöövet ning toksilist epidermaalset nekrolüüsi.

Patsiente tuleb jälgida naha kõrvaltoimete tekkimise suhtes ning ravida neid kortikosteroididega ja kohandades ravi toripalimabiga (vt lõik 4.2), nagu on kliiniliselt näidustatud (kortikosteroidravi suuniseid vt lõigust 4.4 eespool).

Immuunseotud müokardiit

Toripalimab võib põhjustada immuunseotud müokardiiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida müokardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Müokardiidi kahtluse korral tuleb viivitamata alustada ravi steroidide suurte annustega steroidravi ja viivitamata konsulteerida kardioloogiga koos diagnostiliste uuringutega kooskõlas kehtivate kliiniliste suunistega. Patsiente tuleb ravida kortikosteroididega ja kohandades ravi toripalimabiga (vt lõik 4.2), nagu on kliiniliselt näidustatud (kortikosteroidravi suuniseid vt lõigust 4.4 ülal). Kui näht ei parane 48 tunni jooksul pärast kortikosteroidravi alustamist, tuleb kaaluda immunosuppressantide lisamist.

Immuunseotud müosiit

Toripalimab võib põhjustada immuunseotud müosiiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida müosiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Müosiidi kahtluse korral tuleb jälgida järjestikuseid aldolaasi ja kreatiini kinaasi väärtusi ning kaaluda diagnostilisi uuringuid kooskõlas kehtivate kliiniliste suunistega. Patsiente tuleb ravida kortikosteroididega ja kohandades ravi toripalimabiga (vt lõik 4.2), nagu on kliiniliselt näidustatud (kortikosteroidravi suuniseid vt lõigust 4.4 ülal).

Teised immuunseotud kõrvaltoimed

Seoses toripalimabi toimetehhanismiga võivad ilmned muud potentsiaalsed immuunseotud kõrvaltoimed, sh potentsiaalselt tõsised kõrvalnähud (nt entsefaliit, demüeliniseeriv neuropaatia [sh Guillaini-Barré sündroom], müasteeniline sündroom, sarkoidoos, vaskuliit, rabdomüolüüs). Kliiniliselt olulised immuunseotud kõrvaltoimed, mida dokumenteeriti kliinilistes uuringutes vähem kui 1%-l toripalimabiga ravitud patsientidest, hõlmavad pankreatiiti, iriiti, uveiti, immuunseotud põletikulist artriiti ja immuunseotud tsüstiiti. Patsiente tuleb jälgida immuunseotud kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite tekkimise suhtes ning ravida neid kortikosteroididega ja kohandades ravi toripalimabiga (vt lõik 4.2), nagu on kliiniliselt näidustatud (kortikosteroidravi suuniseid vt lõigust 4.4 ülal).

Siirikuga seotud kõrvaltoimed

PD-1 inhibiitoritega ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud soliidorgani siiriku äratõukereaktsioonist. Ravi toripalimabiga võib soliidorgani siiriku saajatel suurendada äratõuke riski. Nendel patsientidel tuleb kaaluda toripalimabiga ravimisest saadavat kasu ja soliidorgani siiriku võimaliku äratõuke riski.

Surmavad ja muud tõsised tüsistused võivad ilmneda patsientidel, kellele on siirdatud allogeenseid hematopoeetilisi tüvirakke (HSCT, *haematopoietic stem cell transplantation*) enne PD-1/PD-L1 blokeeriva antikehaga ravimist või pärast seda. Siirikuga seotud tüsistused hõlmavad hüperakuutset siiriku peremehevastast haigust (GVHD, *graft-versus-host-disease*), akuutset GVHD-d, kroonilist GVHD-d, maksa venooklusiivset haigust pärast vähendatud intensiivsusega konditsioneerivat ravi ja teadmata põhjusega, steroidravi vajavat febrilset sündroomi. Need tüsistused võivad tekkida vaatamata PD-1/PD-L1 blokeerimise ja allogeense HSCT vahelisele sekkumisravile. Patsiente tuleb jälgida hoolikalt siirikuga seotud tüsistuste suhtes ja sekkuda viivitamata. Tuleb kaaluda PD-1/PD-L1 blokeeriva antikeha kasu ja riske enne allogeenset HSCT-d ning pärast seda.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Toripalimab võib põhjustada raskeid ja potentsiaalselt eluohtlikke infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes. Patsiente tuleb ravida kasutades toripalimabiga saadavat ravi ja toetava raviga, nagu on kliiniliselt näidustatud (lõik 4.2). Infusiooniga seotud reaktsioonidega patsientidel võib kaaluda eelravi antipüreetikumide ja antihistamiinidega, et vähendada järgneva infusiooniga seotud reaktsioonide riske.

Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsiendid

Aktiivsete infektsioonide (aktiivne tuberkuloos või B- või C-hepatiidi või HIV-infektsioon), immuunpuudulikkuse (süsteemsed kortikosteroidid, > 10 mg ööpäevas prednisooni 2 nädala jooksul pärast randomiseerimist), aktiivsete süsteemsete autoimmuunhaiguste (välja arvatud kontrolli all hüpotüreoidism või diabeet), aktiivsete või ravimata kesknärvisüsteemi metastaaside, Eastern Cooperative Oncology Groupi (ECOG) järgi sooritusvõimega (PS, *performance status*) ≥ 2 või varem esinenud interstitsiaalse kopsuhaigusega patsiendid ei sobinud toripalimabi kliinilistesse uuringutesse kaasamiseks. Raske neerukahjustuse või mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientide kohta on teavet piiratud hulgal (vt lõik 5.2).

Andmete puudumisel tuleb toripalimabi nendes populatsioonides kasutada ettevaatlikult pärast hoolikat patsiendi kasu ja riskide hindamist.

Teadaoleva toimega abiaine

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 1,2 mg polüsorbaat 80 ühes 6 ml viaalis, mis vastab 0,2 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole ametlikult uuritud. Kuna toripalimab eemaldatakse vereringest katabolismi kaudu, ei eeldata metaboolsete ravimitevaheliste koostoimete esinemist. Toripalimab ei ole tsütokroom P450 ega toimeaine transporterite substraat. Toripalimab ei ole tsütokiin ja tõenäoliselt ei ole see tsütokiini modulaator. Lisaks ei ole oodata toripalimabi farmakokineetilisi (FK) koostoimeid väikesemolekuliliste toimeainetega. Puuduvad tõendid lüsoosoomides antikehade lagunemise mittespetsiifilise kliirensi vahendatud koostoime kohta.

Süsteemsete kortikosteroidide või immunosupressantide kasutamist enne toripalimabiga ravi alustamist tuleb vältida, sest need võivad mõjutada toripalimabi farmakodünaamilist aktiivsust ja efektiivsust. Kuid süsteemseid kortikosteroide või immunosupressante võib kasutada pärast ravi alustamist toripalimabiga, et ravida immuunseotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4). Kortikosteroidide võib kasutada ka eelravimitena, kui toripalimabi kasutatakse kombinatsioonis keemiaraviga, antiemeetilise profülaktikana ja/või keemiaraviga seotud kõrvaltoimete leevendamiseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal toripalimabiga ja vähemalt 4 kuud pärast viimase toripalimabi annuse saamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Toripalimabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Toripalimabiga ei ole loomkatseid tehtud; kuid loomkatsetes on näidatud, et PD-1/PD-L1 raja inhibeerimine võib suurendada areneva loote immuunseotud äratõuke riski ja põhjustada loote surma (vt lõik 5.3). Teadaolevalt läbib inimese immunoglobuliin G4 (IgG4) platsentaarbarjääri, seega võib toripalimab kanduda emalt arenevale lootele. Toripalimabi ei tohi kasutada raseduse ajal või rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul, kui kliiniline kasu ületab potentsiaalset riski.

Imetamine

Ei ole teada, kas toripalimab eritub rinnapiima. Teadaolevalt erituvad antikehad (sh IgG4) inimese rinnapiima; riski rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte alustamine toripalimabiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Kui naine otsustab ravi kasuks toripalimabiga, tuleb teda juhendada mitte imetama toripalimabi manustamise ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimase toripalimabi annuse saamist.

Fertiilsus

Toripalimabi mõju fertiilsusele hindavaid uuringuid ei ole tehtud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toripalimab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mõnel patsiendil on teatatud toripalimabi manustamise järgest peeringlusest ja väsimusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Toripalimab kombinatsioonis plaatinat sisaldava keemiaraviga (vt lõik 4.2)

Toripalimabi ohutust kombinatsioonis plaatinat sisaldava keemiaraviga hinnati uuringus JUPITER-02 või JUPITER-06 403-l nasofarüngaalse kartsinoomi (NPC, *nasopharyngeal carcinoma*) või söögitoru lamerakk-kartsinoomiga (OSCC, *oesophageal squamous cell carcinoma*) patsiendil, kes said 240 mg toripalimabi iga 3 nädala tagant. Nende patsientide ravi kestuse mediaan oli 6,5 kuud (vahemikus 1 päev kuni 2,1 aastat). Allpool ja tabelis 2 esitatud sagedused põhinevad kõigil teatatud ravimi kõrvaltoimetel, olenemata uurija hinnangust põhjusliku seose kohta. Selles patsiendipopulatsioonis olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed aneemia (44,9%), leukopeenia (41,7%), neutropeenias (39,0%), trombotsütopeenias (30,3%), iiveldus (29,8%), oksendamine (27,3%), söögiisu vähenemine (23,8%), lööve (23,8%), väsimus (23,6%), kõrvalekalle maksafunktsiooni analüüsis (22,3%), hüpotüreoidism (18,4%), kõhukinnisus (16,6%), neuropaatia (15,1%), koliit (14,1%), pürektsia (13,6%), köha (11,4%), kihelus (11,4%), kreatiniini neerukliirensi vähenemine (11,2%) ja hüponatreemia (10,2%). 3. kuni 5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus nasofarüngaalse kartsinoomiga patsientidel oli toripalimabi kombinatsioonravi korral 81,5% ja ainult keemiaravi korral 83,9% ning söögitoru lamerakk-kartsinoomiga patsientidel toripalimabi kombinatsioonravi korral 24,9% ja ainult keemiaravi korral 13,6%.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes toripalimabi monoterapia või kombinatsioonis keemiaraviga täheldatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 2. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage

($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 hõlmab ainult raviga seotud ravimi kõrvaltoimeid. Need kliinilistest uuringutest pärinevad kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõikidel põhjustel esinevatel kõrvaltoimete esinemissagedustel, mille puhul võib osa kõrvaltoimete esinemisjuhtudest olla põhjustatud muudest teguritest kui ravimpreparaat, näiteks haigusest, muudest ravimitest või ravimiga mitteseotud põhjustest. Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi.

Ohutusandmed põhinevad 1514 patsiendil, kes kasutasid toripalimabi (neist 1100 patsienti said toripalimabi monoterapiat ja 514 patsienti kombinatsioonis keemiaraviga) keskmise (vahemik 0,03 kuud kuni 35,9 kuud) toripalimabi kasutamisaajaga 7,0 kuud ja kasutamise kestuse mediaaniga 3,7 kuud (kvartiilidevaheline vahemik 8,7 kuud) 15-s I, II või III faasi kliinilises uuringus. Peamistes kliinilistes uuringutes osalenute demograafiliste ja algtaseme näitajate kohta vt teavet lõigust 5.1.

Kui toripalimabi manustatakse kombinatsioonis keemiaraviga, tuleb lugeda enne ravi alustamist vastava kombinatsioonravi komponentide ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Tabel 2. Toripalimabiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	ülemiste hingamisteede infektsioon
Sage	kopsupõletik, kuseteede infektsioon, infektsioon (täpsustamata koht või patogeen), kõrvainfektsioonid ¹ , hammaste või suu pehme koe infektsioonid ² , <i>herpes simplex</i> 'i / <i>herpes zoster</i> 'i infektsioon
Aeg-ajalt	konjunktiviit, gingiviit, naha ja nahaaluskoe infektsioonid ³ , naha infektsioonid, baktereemia, varba infektsioon, paronühhia / küüne dermatofütoos, osteomüeliit, kopsutuberkuloos
Harv	divertikuliit, B-hepatiidi taasaktiveerumine, lihaseabstsess, urosepsis
Hea-, pahaloormulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage	kasvajavalu
Aeg-ajalt	kasvaja verejooks, kasvaja rebend
Harv	müelodüsplastiline sündroom
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	aneemia, leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia
Sage	leukotsütoos, neutrofiilia, lümfopeenia
Aeg-ajalt	koagulopaatia, luuüdi puudulikkus, müelosupressioon
Harv	eosinopeenia, pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus/seerumihaigus
Endokriinsüsteemi häired	
Väga sage	hüpotüreooos
Sage	hüpertüreooos
Aeg-ajalt	türeoidiit, neerupealiste puudulikkus / kortisooli vähesus, kilpnäärmehäire (välja arvatud hüpotüreooos ja hüpertüreooos), hüpofüsiit / tühja <i>sella</i> sündroom
Harv	hüperparatüreooos, hüpopituitarism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	isu vähenemine, hüponatreemia, kehakaalu vähenemine, hüpoproteineemia, hüperglükeemia, hüpokaleemia, hüperurikeemia/podagra
Sage	hüpokloreemia, hüpomagneseemia, hüpokaltseemia, hüpofosfateemia, hüperkaleemia, hüperkaltseemia, hüpoglükeemia, dehüdratsioon
Aeg-ajalt	elektrolüütide tasakaalu häire, hüperfosfateemia, hüpernatreemia, happe-aluse tasakaalu häire ⁴ , suhkurtõbi, alatoitumus, hüpovoleemia
Harv	hüpolipideemia

Psühhiaatrilised häired	
Sage	hüpersomnia/insomnia
Aeg-ajalt	depressioon/düsfooria, ärevus
Harv	vaimne häire, tikid
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	neuropaatia ⁵
Sage	pearinglus, peavalu, neurotoksilisus, düsgeusia
Aeg-ajalt	unisus, sünnkoop, entsefalopaatia, epilepsia, treemor, mäluhäire, düsartria, närvisüsteemi häire, kõnehäire
Harv	tähelepanuhäire, koljusisene verejooks, parapleegia
Silma kahjustused	
Sage	hägus nägemine
Aeg-ajalt	silmapõletik ⁶ , silma liigutamise häire, papilloödeem
Harv	blefarokalaas, glaukomatotsükliitiline kriis (Posneri-Schlossmani sündroom), hüpermetroopia, reetina verejooks
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	kõrva kahjustus ⁷
Aeg-ajalt	vertiigo, kurtus
Südame häired	
Väga sage	arütmia ⁸
Aeg-ajalt	perikardi efusioon, südamerike / südame talitlushäire, müokardiit / immuunseotud müokardiit, müokardi kahjustus / müokardi isheemia, ebamugavustunne südames
Harv	aordiklapi häire, südame häire
Vaskulaarsed häired	
Sage	kõrgvererõhktõbi, hüpotensioon / ortostaatiline hüpotensioon, emboolia ja tromboos
Aeg-ajalt	flebiit
Harv	aordi aneurüsm, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	köha
Sage	düspnoe, pneumoniit / immuunseotud kopsuhaigus / interstitsiaalne kopsuhaigus, ülemiste hingamisteede häired ⁹ , hemoptüüs, epistaksis, pleuraefusioon, luksumine, düsfoonia, allergiline riniit
Aeg-ajalt	ninakinnisus, hingamispuudulikkus, bronhospasm, siinuste häire, aspiratsioonpneumoonia, rögaerituse suurenemine, trahheo-ösofageaalne fistul
Harv	hüdrotoraks, pleuriit, häälepaelte paksenemine
Seedetrakti häired	
Väga sage	iiveldus/düspepsia/rõhitised, oksendamine, kõhukinnisus/düskeesia, koliit/kõhulahtisus, kõhuvalu
Sage	stomatiit, kõhu paisumine / kõhupuhitus, suukuivus, düsfaagia, hambavalu, seedetrakti verejooks, gastroösofageaalne reflukshaigus / mao ülihappesus
Aeg-ajalt	soolesulgus/subiileus, gastriit, gastroenteriit, söögitoru sulgus, pankreatiit, proktalgia, mao häire, maohaavand, seedetrakti häire, mao laienemine, mao fistul, oraalne hüpoesteesia
Harv	fekaloom, söögitoru haavand, pankrease häire, soole pneumatoos, keeleturse, keele värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired	
Väga sage	hüperbilirubineemia/kollatõbi
Sage	hepatiit ¹⁰ , sapphapete kogusisalduse suurenemine
Aeg-ajalt	maksavalu, koletsüstiit, maksasteatoos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	lööve ¹¹ , sügelus
Sage	alopeesia, vitiliigo, pigmentatsiooni häire

Aeg-ajalt	öine higistamine, naha kahjustus, naha koorumine, hüperhidroos, nahakuivus, nahahaavand, juuksevärvi muutused, psoriaas, valgustundlikkusreaktsioon, naha hüperpigmentatsioon
Harv	dermatomüosiit, leukoderma, neurodermatiit, onühhomadees, nahavalu, pannikuliit, pemfigus, seniilne purpur, telangiektasias
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	lihaste ja luustiku valu
Sage	lihasnõrkus, artriit / liigeste liikumisulatus vähenemine / periartriit
Aeg-ajalt	lihasspasmid, lülid vahelise diski väljasopistumine, müosiit
Harv	jäsemete suurenemine
Neerude ja kuseteede häired	
Väga sage	proteinuuria, hematuuria
Sage	neerukahjustus/nefropaatia
Aeg-ajalt	pollakiuria, hüdronefroos, põeloehtasias, kusejuha laienemine
Harv	mittenakkav tsüstiit, hüdroreeter, immunvahendatud neerude häire
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	healoomuline eesnäärme hüperplaasia, rinnaval, genitaalödeem, munandiödeem
Harv	hüpermenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häire, ebaregulaarne menstruatsioon, eesnäärme kaltsifikatsioon, vulvovaginaalne põetik
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus, pürektsia, valu ¹²
Sage	ödeem, gripilaadne haigus, näoödeem, külmavärinad, silma kahjustus ¹³
Aeg-ajalt	näovalu, turse, temperatuuritalumatus, janu
Harv	manustamiskoha reaktsioonid, hüperplaasia, meditsiiniseadme põhjustatud valu, sekreedi eritumine
Uuringud	
Väga sage	kõrvalekalle maksafunktsiooni analüüsis, kõrvalekalle kilpnäärmefunktsiooni analüüsis, lipiidide sisalduse suurenemine või vähenemine, kõrvalekalle uriinianalüüsis ¹⁴
Sage	kreatiniini neerukliirensi vähenemine, kreatiniini fosfokinaasi aktiivsuse vähenemine veres / kreatiniini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres, laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres, amülaasi sisalduse suurenemine, kõrvalekalle lümfotsüütide arv / kõrvalekalle monotsüütide arv, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres, ureasisalduse suurenemine veres, kehakaalu suurenemine, lipaasisalduse suurenemine, kõrvalekalle elektrokardiogrammis, C-reaktiivse valgusisalduse suurenemine, väljaheite peitvere test positiivne, kõrvalekalle südameuuringutes ¹⁵
Aeg-ajalt	trombotsüütide arv suurenenud, kilpnäärmevastase antikeha analüüs positiivne, kõrvalekalle eosinofiilide arv, prolaktiinisaldus veres suurenenud, testosteroonisisaldus veres vähenenud, follikuleid stimuleeriva hormooni sisaldus veres suurenenud, luteiniseeriva hormooni sisaldus veres suurenenud, uriini eritumine vähenenud
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Aeg-ajalt	infusiooniga seotud reaktsioon, muljumine / lihase vigastus, roidemurd

Alltoodud terminid tähistavad omavahel seotud nähtude rühma, mis kirjeldavad pigem meditsiinilist seisundit kui üht nähtu.

¹Kõrvainfektsioonid hõlmavad mastoidiiti, müringiiti ja keskkõrvapõetikku

²Hammaste ja suu pehme koe infektsioonid hõlmavad suu kandidaasi, perikoriiti ja periodontiiti.

³Naha ja nahaaluskoe infektsioonid hõlmavad tselluliiti, follikuliiti ja nahaalust abstsessi.

⁴Hapete ja aluste tasakaalu häire hõlmab metaboolset atsidoosi, metaboolset alkaloosi ja ainevahetushäiret.

⁵Neuropaatia hõlmab anesteasiat, anosmiat, kihelustunnet, hüpoesteasiat, Lhermitte'i nähtu, närvikahjustust, perifeerset neuropaatiat, paresteasiat, parosmiat, perifeerset motoorset neuropaatiat, perifeerset sensoorset neuropaatiat, peroneaalset närvihälvatust, keele paralüüsi, VI närvi häiret, VI närvi kahjustust ja häälepeela paralüüsi.

⁶Silmapõetik hõlmab silmapõetikku, iriiti, keratiiti ja uveiti.

⁷Kõrva kahjustus hõlmab kõrvavalu, Eustachi tõri häiret, hüpakuusiat, keskkõrvapõetikku, otorröad ja tinnitust.

⁸Põhineb standardpäringul, mis hõlmab bradüarütmiaid ja tahhüarütmiaid.

⁹Ülemiste hingamisteede häired hõlmavad katarri, kurguvalu, kõri turset, kurguvalu, ninakinnisust, rinalgia, rinorröad ja kurguärritust.

¹⁰Hepatiit hõlmab ravimi põhjustatud maksakahjustust, maksapuudulikkust, maksafunktsiooni kõrvalekallet ja immuunvahendatud hepatiiti.

¹¹Lööve hõlmab dermatiiti, akneformset dermatiiti, allergilist dermatiiti, ravimilöövet, ekseemi, erüteemi, multiformset erüteemi, käe dermatiiti, palmaar-plantaarset erütrodüsesteesia sündroomi, paapulit, löövet, erütematoosset löövet, generaliseerunud löövet, makulopapuloosset löövet, papuloosset löövet, kihelevat löövet, pustuloosset löövet, villilist löövet, nahanaaste ja urtikaariat.

¹²Valu hõlmab ebamugavustunnet rinnus, rinnavalgu, silmavalgu, lümfisõlmede valu, mittekardiaalset valu rinnus ja valu.

¹³Silma kahjustus hõlmab katarakti, diploopia, kuiva silma, silma kihelust ja silma turset.

¹⁴Uriinianalüüsi kõrvalekalle hõlmab bilirubiini esinemist uriinis, kristallide esinemist uriinis, glükoosi esinemist uriinis, uureasisalduse suurenemist uriinis, osakesi uriinis, osakeste esinemist uriinis, sademe esinemist uriinis, bilirubiinisalduse suurenemist uriinis, ketokehade esinemist uriinis, urobilinoogenisisalduse suurenemist uriinis ja leukotsüütide esinemist uriinis.

¹⁵Südameuuringute kõrvalekalle hõlmab kreatiini fosfokinaasi MB aktiivsuse suurenemist veres, aju natriureetilise peptiidi sisalduse suurenemist ja troponiinisalduse suurenemist.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgmiste immuunseotud kõrvaltoimete andmed põhinevad 403 patsiendil, kes said toripalimabi annuses 240 mg iga kolme nädala tagant kombinatsioonis plaatinat ja gemtsitabiini sisaldava keemiaraviga (n = 146) või kombinatsioonis tsisplatiini ja paklitakseliga (n = 257). Nende kõrvaltoimete ravi suuniseid on kirjeldatud lõikudes 4.2 ja 4.4.

Immuunseotud kõrvaltoimed (vt lõik 4.4)

Immuunseotud pneumoniit

Immuunseotud pneumoniit ilmnes 3,2%-l (13/403) patsientidest, kes said toripalimabi uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06, sh 2 (0,5%) 3. astme ja 7 (1,7%) 2. astme kõrvaltoimet. Mediaanaeg pneumoniidi tekkimiseni oli 5,4 kuud (vahemik 1,3 kuni 16,6 kuud). Kestuse mediaan oli 2,8 kuud (vahemik 0,8 kuni 20,9 kuud). Kortikosteroide manustati 69,2%-le (9/13) patsientidest. Jäädavalt tuli ravi toripalimabiga lõpetada 3 (0,7%) ja paus teha 5 (1,2%) patsiendil. Immuunseotud pneumoniit taandus 31,0%-l (4/13) patsientidest.

Immuunseotud koliit

Immuunseotud koliit ilmnes 0,7%-l (3/403) patsientidest, kes said toripalimabi uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06, sh 2 (0,5%) 3. astme kõrvaltoimet ja 1 (0,2%) 2. astme kõrvaltoime. Mediaanaeg koliidi tekkimiseni oli 3,7 kuud (vahemik 1,5 kuni 5,1 kuud). Kestuse mediaan oli 1,3 kuud (vahemik 1,3 kuni 1,3 kuud). Kortikosteroide manustati 66,7%-le (2/3) patsientidest. Jäädavalt tuli ravi toripalimabiga lõpetada 2 (0,5%) patsiendil ja paus teha 1 (0,2%) patsiendil. Immuunseotud koliit taandus 33%-l (1/3) patsientidest.

Maksatoksisilisus ja immuunseotud hepatiit

Immuunseotud hepatiit ilmnes 2,0%-l (8/403) patsientidest, kes said toripalimabi uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06, sh 2 (0,5%) 4. astme, 5 (1,2%) 3. astme kõrvaltoimet ja 1 (0,2%) 2. astme kõrvaltoime. Mediaanaeg hepatiidi tekkimiseni oli 4,0 kuud (vahemik 0,7 kuni 22,7 kuud). Kestuse mediaan oli 0,6 kuud (vahemik 0,4 kuni 3,2 kuud). Kortikosteroide manustati 8 patsiendist 7-le (87,5%). Jäädavalt tuli ravi toripalimabiga lõpetada 5 (1,2%) ja paus teha 2 (0,5%) patsiendil. Immuunseotud hepatiit taandus 87,5%-l (7/8) patsientidest.

Immuunseotud endokrinopaatiaid

Immuunseotud neerupealiste puudulikkus ilmnes 0,2%-l (1/403) patsientidest, kes said toripalimabi uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06, sh 1 (0,2%) 3. astme kõrvaltoime. Aeg kõrvaltoime tekkimiseni oli 2,0 kuud. Patsiendile manustati kortikosteroide. Ravi toripalimabiga lõpetati jäädavalt.

Türeoidiit ilmnes 2,0%-l (8/403) patsientidest, kes said toripalimabi uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06, sh 4 (1,0%) 2. astme kõrvaltoimet ja 1 (1,0%) 4. astme kõrvaltoime. Mediaanaeg türeoidiidi tekkimiseni oli 5,9 kuud (vahemik 0,7 kuni 13,5 kuud). Kestuse mediaan oli 11,7 kuud

(vahemik 7,4 kuni 17,8 kuud). Kortikosteroide vajas 1 patsient 8-st (12,5%) ja hormoonasendusravi 5 patsienti 8-st (62,5%). Jäädavalt tuli ravi lõpetada 1 patsiendil 403-st (0,2%) ja annustamine katkestada 1 patsiendil 403-st (0,2%). Türeoidiit taandus 12,5%-l (1/8) patsientidest.

Hüpertüreosis ilmnas 2,0%-l (8/403) patsientidest, kes said toripalimabi uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06, millest kõik olid 1. astme kõrvaltoimed. Mediaanaeg hüpertüreosis tekkimiseni oli 6,5 kuud (vahemik 1,5 kuni 12,5 kuud). Kestuse mediaan oli 1,4 kuud (vahemik 0,7 kuni 3,7 kuud).

Hüpotüreosis ilmnas 17,1%-l (69/403) patsientidest, kes said toripalimabi uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06, sh 46 (11,4%) 2. astme ja 23 (5,7%) 1. astme kõrvaltoimet. Mediaanaeg hüpotüreosis tekkimiseni oli 5,9 kuud (vahemik 1,2 kuni 20,7 kuud). Kestuse mediaan oli 3,2 kuud (vahemik 0,4 kuni 30,6 kuud). Kilpnäärmehormooni asendusravi vajas 72,5% (50/69) patsientidest. Kortikosteroide manustati 1 patsiendile 69-st (1,4%). Mitte ühelgi patsiendil ei lõpetatud ravi jäädavalt ja ravi katkestas 1,2% (5/403) patsientidest.

Diabeet ilmnas 0,2%-l (1/403) patsientidest, kes said toripalimabi uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06, sh 1 (0,2%) 3. astme kõrvaltoime ja mitte ühtki 2. astme kõrvaltoimet. Aeg diabeedi tekkimiseni oli 0,7 kuud. Patsient ei saanud kortikosteroide, vaid teda raviti insuliiniga. Patsient ei lõpetanud ravi toripalimabiga jäädavalt ega katkestanud seda.

Hüpofüsiit ilmnas 0,2%-l (1/403) patsientidest, kes said toripalimabi uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06, sh 1 (0,2%) 2. astme kõrvaltoime. Aeg hüpofüsiidi tekkimiseni oli 23,7 kuud. Manustati kortikosteroide ja patsient ei lõpetanud ravi toripalimabiga jäädavalt ega katkestanud annustamist.

Immuunseotud naha kõrvaltoimed

Immuunseotud naha kõrvaltoimed ilmnasid 9,4%-l (38/403) patsientidest, kes said toripalimabi uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06, sh 12 (3,0%) 3. astme ja 8 (2,0%) 2. astme kõrvaltoimet. Mediaanaeg immuunseotud naha kõrvaltoimete tekkimiseni oli 1,0 kuud (vahemik 0,1 kuni 23,1 kuud). Kestuse mediaan oli 1,2 kuud (vahemik 0,1 kuni 13,1 kuud). Süsteemseid kortikosteroide oli vaja 18,4%-l (7/38) immuunseotud naha kõrvaltoimetega patsientidest. Immuunseotud naha kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi toripalimabiga jäädavalt või tehti paus 1,5%-l patsientidest (6). Immuunseotud naha kõrvaltoimed taandusid 73,7%-l (28/38) patsientidest.

Immuunseotud müokardiit

Immuunseotud müokardiit ilmnas 0,7%-l (3/403) patsientidest, kes said toripalimabi uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06, sh 2 (0,5%) 4. astme kõrvaltoimet ja 1 (0,2%) 3. astme kõrvaltoime. Mediaanaeg immuunseotud müokardiidi tekkimiseni oli 1,7 kuud (vahemik 1,4 kuni 4,1 kuud). Kestuse mediaan oli 1,3 kuud (vahemik 1,0 kuni 1,6 kuud). Kõigile kolmest immuunseotud müokardiidiga patsiendist manustati kortikosteroide. Kahel patsiendil lõpetati ravi toripalimabiga jäädavalt ja ükski patsient ei katkestanud annustamist. Immuunseotud müokardiit taandus 33,3%-l (1/3) patsientidest.

Immuunseotud müosiit

Immuunseotud müosiit ilmnas 0,5%-l (2/403) patsientidest, kes said toripalimabi uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06, sh 2 (0,5%) 3. astme, 1 (0,2%) 3. astme kõrvaltoime ja mitte ühtki 2. astme kõrvaltoimet. Mediaanaeg immuunseotud müosiidi tekkimiseni oli 2,5 kuud (vahemik 1,2 kuni 3,9 kuud). Neile kahele immuunseotud müosiidiga patsiendile manustati kortikosteroide ja mõlemal lõpetati ravi toripalimabiga jäädavalt.

Immuunseotud nefriit

Immuunseotud nefriit ilmnas 0,2%-l (1/403) patsientidest, kes said toripalimabi uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06. Aeg immuunseotud nefriidi tekkimiseni oli 18,2 kuud ja kestus 3,3 kuud. Immuunseotud nefriidiga (4. aste) patsient vajab süsteemset kortikosteroidravi ja nefriit põhjustas toripalimabi annustamise lõpetamise. Nefriit taandus sellel patsiendil.

Teised immuunseotud kõrvaltoimed

Immuunseotud tsüstiit ilmnis 0,5%-l (2/403) patsientidest, kes said toripalimabi uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06, sh 1 (0,2%) 3. astme ja 1 (0,2%) 1. astme kõrvaltoime. Mediaanaeg immuunseotud tsüstiidi tekkimiseni oli 5,0 kuud (vahemik 3,4 kuni 6,6 kuud). Kortikosteroidravi vajas üks 3. astme tsüstiidiga patsient, kellel lõpetati ka ravi toripalimabiga jäädavalt. Teisel patsiendil annustamist ei katkestatud. Immuunseotud tsüstiit taandus ühel 3. astme tsüstiidiga patsiendil, kes sai kortikosteroidravi.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioonid ilmnesisid 11 (2,7%) patsiendil 403-st, kes said toripalimabi kombinatsioonis plaatinat sisaldava keemiaraviga uuringus JUPITER-02 või JUPITER-06, sh 4. astme (0,2%), 3. astme (0,2%) ja 2. astme (0,5%) kõrvaltoimed.

Kokku ilmnesisid infusiooniga seotud reaktsioonid 28-l (1,8%) 1514-st toripalimabiga ravitud patsiendist, sh 4. astme (0,07%) ja 3. astme (0,13%) reaktsioonid. Infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu lõpetati ravi toripalimabiga 3 (0,2%) patsiendil. Sagedaste infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomite hulka kuuluvad palavik, külmavärinad, lööve, kihelus, iiveldus ja madal vererõhk.

Immunogeensus

Nagu kõik terapeutilised valgud, võib see valk põhjustada immunogeensusust. Patsientide hulgas, kes said toripalimabi, tuvastati ravi ajal tekkinud toripalimabi vastased antikehad 8,7%-l (128/1479) hinnatavatest testitud patsientidest. Toripalimabi vastaste antikehade tekkel ei ilmnenu kliiniliselt olulist toimet selle farmakokineetikale. Kõigis uuringutes kokku oli mediaanaeg ravimivastaste antikehade tekkeni 46 päeva (vahemik 14 kuni 506 päeva). Ei ole piisavalt patsiente, et hinnata ravimivastaste antikehade mõju efektiivsusele õigesti.

Eakad

403-st kliinilistes uuringutes toripalimabi ja plaatinapõhise keemiaravi kombinatsiooniga ravitud patsiendist olid 73,2% (295/403) nooremad kui 65-aastased ja 26,8% (108/403) olid 65-aastased ja vanemad.

Toripalimabi saavatel ≥ 65 -aastastel ja noorematel patsientidel ei ilmnenu ohutusprofiilis üldisi erinevusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite esinemise suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, ATC-kood: L01FF13

Toimemehhanism

Toripalimab on humaniseeritud IgG4 monoklonaalne antikeha, mis seondub PD-1 retseptoriga ning blokeerib selle interaktsiooni PD-L1 ja PD-L2-ga, mille tulemusena vallandub PD-1 raja vahendatud immuunvastuse, sh kasvajavastase immuunvastuse inhibeerimine. PD-1 ligandide PD-L1 ja PD-L2

seundumine PD-1 retseptoriga, mis asub T-rakkudel, inhibeerib T-rakkude proliferatsiooni, tsütokiinide tootmist ning tsütotoksilist aktiivsust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Nasofarüingeaalne kartsinoom

Toripalimabi efektiivsust kombinatsioonis tsisplatiini ja gemtsitabiiniga uuriti randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus JUPITER-02 289-l metastaatilise või korduva, lokaalselt kaugelearenenud, tervendavale ravile mittealluva nasofarüingealse kartsinoomiga (*nasopharyngeal carcinoma*, NPC) patsiendil, kellel ei olnud varem taastekkivat või metastaatilist haigust süsteemse keemiaraviga ravitud. Pärast tervendava ravi katset pidi korduva nasofarüingealse kartsinoomiga patsientidel olema viimase kiiritusravi või keemiaravi annuse ja taastekke vahel vähemalt 6-kuud. Autoimmuunhaigusega patsiendid, välja arvatud stabiilne hüpotüreooos või 1. tüüpi diabeet, ja süsteemset immuunsupressiooni vajavad patsiendid ei sobinud.

Randomiseerimine kihistati kooskõlas ECOG sooritusvõimega (0 ja 1) ja haiguse staadiumiga (korduv ja metastaatiline) uuringusse sisenemisel. Patsiendid randomiseeriti (1 : 1) saama üht alltoodud ravidest.

- Intravenoosselt 240 mg toripalimabi 1. päeval kombinatsioonis 80 mg/m² tsisplatiiniga 1. päeval ja 1000 mg/m² gemtsitabiiniga 1. ja 8. päeval iga 3 nädala tagant kuni 6 tsükli, millele järgnes 240 mg toripalimabi iga 3 nädala tagant, või
- intravenoosne platseebo 1. päeval kombinatsioonis 80 mg/m² tsisplatiiniga 1. päeval ja 1000 mg/m² gemtsitabiiniga 1. ja 8. päeval iga 3 nädala tagant kuni 6 tsükli, millele järgnes platseebo iga 3 nädala tagant.

Toripalimabi või platseeboga ravimine jätkus kuni haiguse progresseerumiseni ravivastuse hindamise kriteeriumite järgi soliidtuumorite korral (*response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST v1.1) (allpool toodud erandiga), vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 2 aastat. Toripalimabi manustamine oli lubatud pärast radiograafilist progresseerumist, kui uurija hinnangul oli patsiendil sellest kasu. Kasvajad hinnati esimese 12 kuu jooksul iga 6 nädala tagant ja edaspidi iga 9 nädala tagant. Peamine efektiivsuse tulemusnäitaja oli pimendatud sõltumatu kontrollikomitee (BIRC, *Blinded Independent Review Committee*) hinnatud progressioonivaba elumus RECIST v1.1 järgi.

Uuringupopulatsiooni karakteristikud olid järgmised: vanuse mediaan 48 aastat (vahemik 19 kuni 72), 4,8% 65-aastased või vanemad, 83% meessoost, 100% asiaadid ja ECOG sooritusvõime 0 (57%) või 1 (43%). Umbes 86%-l uuringupopulatsioonist oli randomiseerimisel metastaatiline haigus nasofarüingealse kartsinoomi histoloogiliste alatüüpidega, mis hõlmas 98% mittekeratiniseeruvat, 1% keratiniseeruvat lamerakk-kartsinoomi ja 1% klassifitseerimata NPC-d / muud haigust. Suuremal osal (63%) patsientidest olid seerumis Epstein-Barri viiruse (EBV) tiitrid ≥ 2000 Ü/ml.

Uuringus ilmnis BIRC hinnatud progressioonivaba elumuse ja üldise elumuse statistiliselt oluline paranemine patsientidel, kes olid randomiseeritud toripalimabi kombinatsioonis tsisplatiini/gemtsitabiiniga saavasse rühma võrrelduna tsisplatiini ja gemtsitabiini koos platseeboga saavate rühmaga.

Efektiivsuse tulemused on kokku võetud allpool tabelis 3, joonisel 1 ja joonisel 2.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused uuringus JUPITER-02

Tulemusnäitajad ¹	Toripalimab + tsisplatiin/gemtsitabiin N = 146	Toripalimab + tsisplatiin/gemtsitabiin N = 143
BIRC hinnatud progressioonivaba elumus		
Progressioonivaba elumuse juhtude arv (%)	63 (43,2)	87 (60,8)

Tulemusnäitajad ¹	Toripalimab + tsisplatiin/gemtsit abiin N = 146	Toripalimab + tsisplatiin/gemtsit abiin N = 143
Progressioonivaba elumuse mediaan, kuudes (95% CI)	21,4 (11,7; NE)	8,2 (7,0; 9,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ²	0,52 (0,37; 0,73)	
Nominaalne p-väärtus ³	< 0,0001	
Üldine elumus		
Surmade arv (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Üldise elumuse mediaan, kuudes (95% CI)	NE (38,7; NE)	33,7 (27,0; 44,2)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ²	0,63 (0,45; 0,89)	
p-väärtus ³	0,0083	

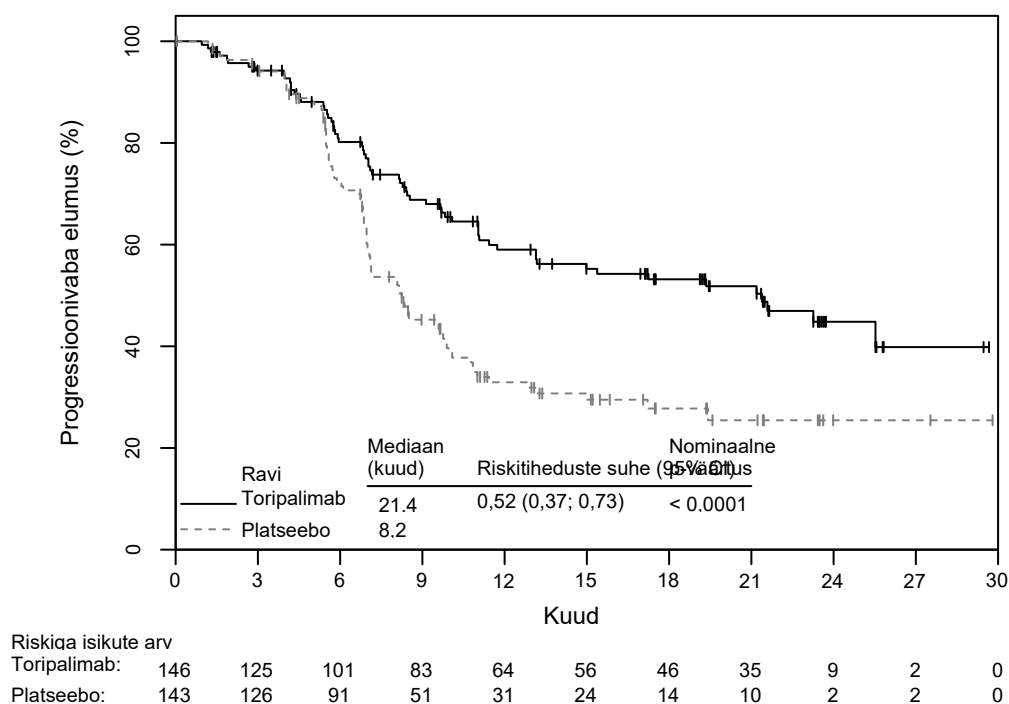
¹Progressioonivaba elumuse lõplik analüüs põhines andmetel, mille lõppkuupäev on 8. juuni 2021 ja üldise elumuse lõplik analüüs põhines andmetel, mille lõppkuupäev on 18. november 2022.

²Riskitiheduste suhe ja selle usaldusvahemik arvutati stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli abil.

³Kahepoolne p-väärtus, põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

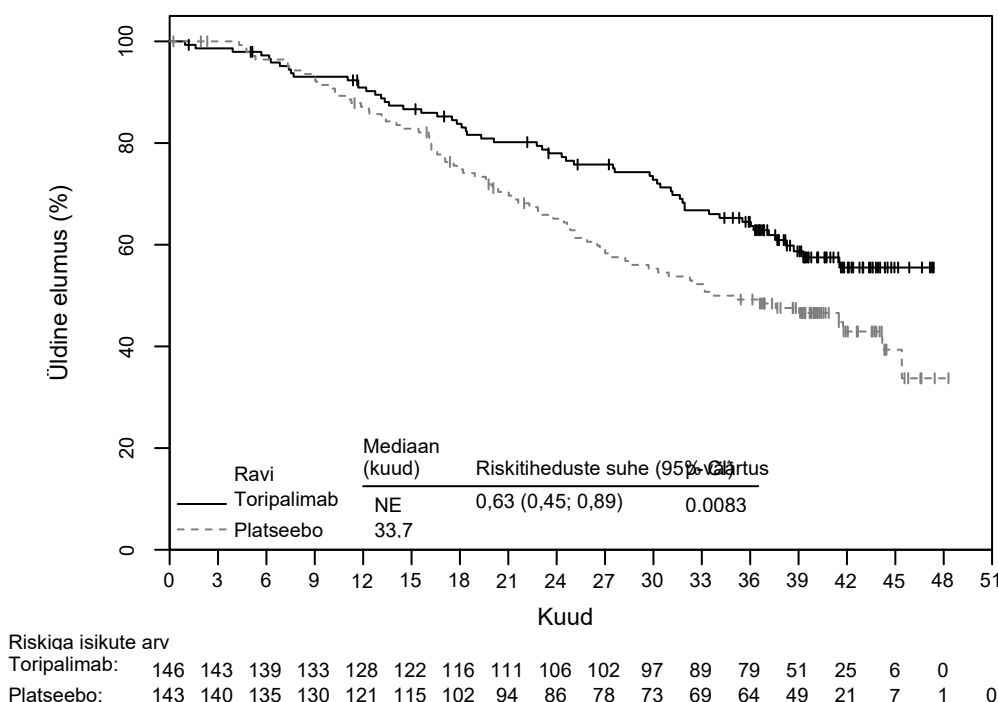
BIRC = pimendatud sõltumatu kontrollikomitee; CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik; NE (*not estimable*) = ei ole hinnatav

Joonis 1. BIRC hinnatud progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus JUPITER-02



andmete lõppkuupäev: 8. juuni 2021

Joonis 2. Üldise elumuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus JUPITER-02



andmete lõppkuupäev: 18. november 2022

Progressioonivaba elumuse ja üldise elumuse alarühmade uurimuslikes analüüsides ilmnas, et ravi mõju oli kõigis patsientide alarühmades PD-L1 ekspressiooni või EBV koopiaarvu põhjal sarnane.

Eakad

Väike osa patsientidest (4,8%; 14/289) olid ≥ 65 -aastased. Selles populatsioonis järeluste tegemiseks on liiga vähe andmeid.

Söögitoru lamerakk-kartsinoom

Toripalimabi efektiivsust kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga uuriti randomiseeritud mitmekeskuselises ühe piirkonna topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus JUPITER-06 514-l metastaatilise või korduva, lokaalselt kaugelearenenud, tervendavale ravile mittealluva söögitoru lamerakk-kartsinoomiga patsiendil, kellel ei olnud varem korduvat või metastaatilist haigust süsteemse keemiaraviga ravitud. Korduva söögitoru lamerakk-kartsinoomiga patsientidel pidi pärast tervendava ravi katset olema adjuvantse/neoadjuvantse keemiaravi, kiiritusravi või kemoradioteraapia viimase annuse ja taastekke vahel vähemalt 6 kuud või koos paklitakseeli ja tsisplatiiniga tehtava adjuvantse keemiaravi / kemoradioteraapia viimase annuse vahel vähemalt 12 kuud. Autoimmuunhaigusega patsiendid, välja arvatud stabiilne hüpotüreos või 1. tüüpi diabeet, ja süsteemset immuunsupressiooni vajavad patsiendid ei sobinud.

Randomiseerimine kihistati kooskõlas ECOG sooritusvõimega (0 ja 1) ja eelneva kiiritusraviga (jah ja ei). Patsiendid randomiseeriti (1 : 1) saama üht alltoodud ravidest.

- Intravenoosselt 240 mg toripalimabi kombinatsioonis 175 mg/m² intravenoosse paklitakseeli ja 75 mg/m² intravenoosse tsisplatiiniga 1. päeval iga 3 nädala tagant 4 kuni 6 tsükli, millele järgnes 240 mg toripalimabi iga 3 nädala tagant, või
- intravenoosne platseebo kombinatsioonis 175 mg/m² intravenoosse paklitakseeli ja 75 mg/m² intravenoosse tsisplatiiniga 1. päeval iga 3 nädala tagant 4 kuni 6 tsükli, millele järgnes platseebo iga 3 nädala tagant.

Toripalimabi või platseeboga ravimine jätkus kuni haiguse progresseerumiseni RECIST v1.1 järgi, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni (allpool toodud erandiga) või maksimaalselt 2 aastat. Kasvajad hinnati esimese 12 kuu jooksul iga 6 nädala tagant ja edaspidi iga 9 nädala tagant. Esmased tulemusnäitajad olid pimendatud sõltumatu kontrollikomitee (BIRC) hinnatud progressioonivaba elumus RECIST v1.1 järgi ja üldine elumus.

Uuringupopulatsiooni karakteristikud olid järgmised: vanuse mediaan 63 aastat (vahemik 20 kuni 75), 38% 65-aastased või vanemad, 85% meessoost, 100% asiaadid ja ECOG sooritusvõime 0 (26%) või 1 (74%). Seitsmekümne üheksal protsendil patsientidest oli uuringusse sisenemisel metastaatiline haigus.

BIRC määratud progressioonivaba elumuse lõpliku analüüsi tulemustest ilmnas statistiliselt oluline progressioonivaba elumuse paranemine. Üldise elumuse lõplik analüüsis (andmete lõppkuupäev 23. veebruar 2023) ilmnas uuringus üldise elumuse pidev paranemine (riskitiheduste suhe 0,72; 95% CI 0,58...0,88).

Üldise elumuse ja BIRC-i määratud efektiivsuse tulemused on kokku võetud allpool tabelis 4, joonisel 3 ja joonisel 4.

Tabel 4. Efektiivsuse tulemused uuringus JUPITER-06

	Toripalimab + paklitakseel/tsisplatiin N = 257	Platseebo + paklitakseel/tsisplatiin N = 257
Üldine elumus¹		
Üldise elumuse juhtude arv (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
Üldise elumuse mediaan, kuudes (95% CI)	17,7 (14,6; 20,8)	12,9 (11,6; 14,1)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ²	0,72 (0,58; 0,88)	
p-väärtus ³	0,0016	
BIRC hinnatud progressioonivaba elumus⁴		
Progressioonivaba elumuse juhtude arv (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
Progressioonivaba elumuse mediaan, kuudes (95% CI)	5,7 (5,6; 7,0)	5,5 (5,2; 5,6)
Riskitiheduste suhe ² (95% CI)	0,58 (0,46; 0,74)	
p-väärtus ³	< 0,0001	

¹Üldise elumuse lõpliku analüüsi andmete lõppkuupäev oli 23. veebruar 2023.

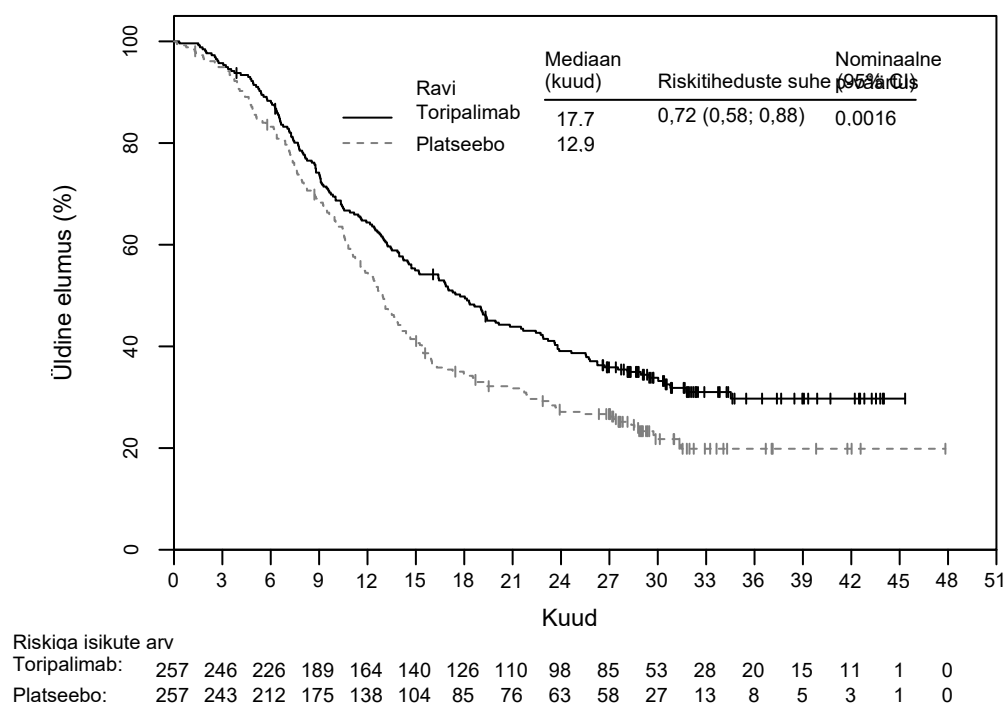
²Riskitiheduste suhe ja selle usaldusvahemik arvutati stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli abil.

³Kahepoolne p-väärtus, põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

⁴Progressioonivaba elumuse lõpliku analüüsi andmete lõppkuupäev oli 22. märts 2021.

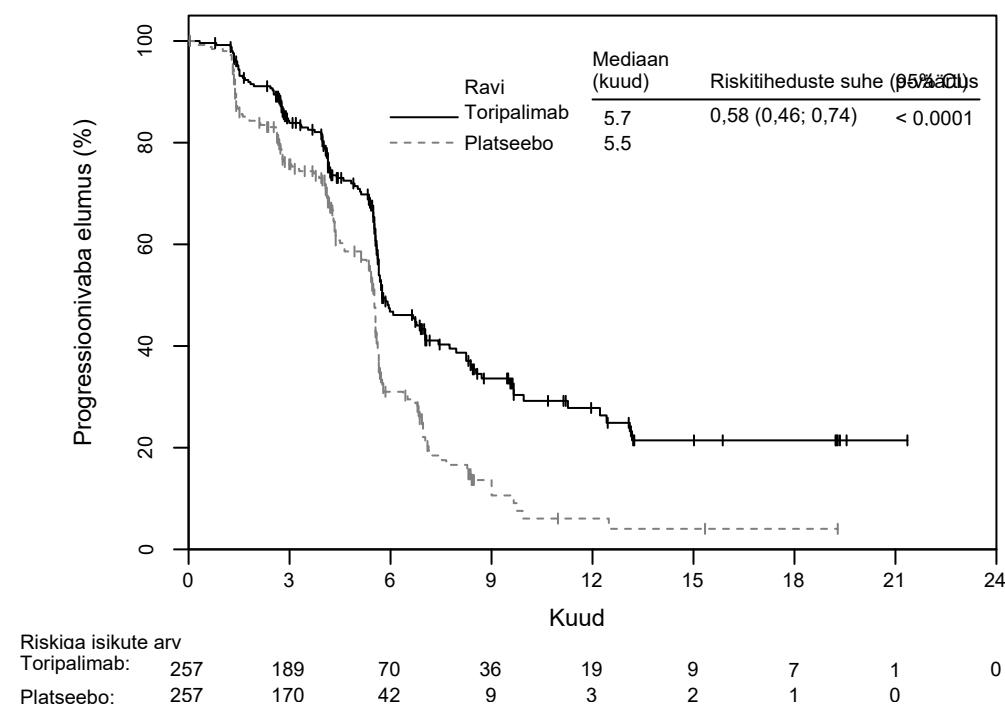
BIRC = pimendatud sõltumatu kontrollikomitee; CI= usaldusvahemik

Joonis 3. Üldise elumuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus JUPITER-06



andmete lõppkuupäev: 23. veebruar 2023

Joonis 4. BIRC hinnatud progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus JUPITER-06



andmete lõppkuupäev: 22. märts 2021

Efektiivsus ja PD-L1 staatus

Uurimuslikus alarühmade analüüsis oli progressioonivaba elumuse ja üldise elumuse ravimõjude ulatus patsientide alarühmadel PD-L1 ekspressiooni põhjal sarnane.

Eakad

195 patsienti (38%) olid 65-aastased või vanemad. Toripalimabi kombinatsioonis paklitakseeli/tsisplatiiniga saavatel ≥ 65 -aastastel ja noorematel patsientidel ei ilmnenud efektiivsuses üldisi erinevusi.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama LOQTORZI'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kõigi pahaloomuliste kasvajate kategooriasse kuuluvate haiguste ravis (välja arvatud kesknärvisüsteemi, vereloome ja lümfikoe kasvajad ja melanoom) (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Toripalimabi farmakokineetikat iseloomustati populatsiooni farmakokineetiliste analüüside abil, mis hõlmasid andmeid 5 kliinilises uuringus osalenud 574 patsiendilt, kellel olid erinevad soliidtuumorid ja kellele manustati annuseid fikseeritult (80 kuni 480 mg iga kahe nädala tagant või iga 3 nädala tagant) või kehakaalu järgi (vahemik: 1 kuni 10 mg/kg iga kahe nädala tagant), sh 92 nasofarüingealse kartsinoomiga patsienti ja 236 söögitoru lamerakk-kartsinoomiga patsienti, kes said toripalimabi annuses 240 mg iga 3 nädala tagant vastavalt uuringutes JUPITER-02 ja JUPITER-06.

Toripalimabi farmakokineetilised parameetrid on esitatud geomeetrilise keskmisena (variatsioonikoefitsient [%]), kui ei ole teisiti märgitud.

Imendumine

Toripalimabi manustatakse intravenoosselt; seega on see täielikult biosaadav.

Jaotumine

Toripalimabi jaotub peamiselt plasmas tasakaalukontsentratsioonil geomeetrilise keskmise jaotumisruumalaga umbes 3,8 l (variatsioonikoefitsient = 27,4%).

Biotransformatsioon

Spetsiaalseid ainevahetusuuringuid ei tehtud. Toripalimabi kui monokloonsel antikeha kohta eeldatakse, et see metaboliseeritakse kataboolsetes radades või retseptorvahendatud endotsütoosi teel väikesteks peptiidideks, aminohapeteks ja väikesteks süsivesikuteks. Lagusaadused eritatakse neerude kaudu või tagastatakse toitainete varudesse ilma bioloogiliste toimeteta.

Eritumine

Toripalimabi farmakokineetika järgis ajas varieeruva kliirensiga kahe kompartmentiga mudelit. Keskmise kliirens oli pärast esimest annust 12,01 ml/h (variatsioonikoefitsient = 27%) ja tasakaalukontsentratsioonil 8,49 ml/h (variatsioonikoefitsient = 24,4%). Lõpliku poolväärtusaja geomeetrilise keskmise väärtus (variatsioonikoefitsient [%]) on toripalimabi annustamisel 240 mg iga 3 nädala tagant tasakaalukontsentratsioonil 14 päeva (32,5%).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Toripalimabi kontsentratsioon suurenes väljendatuna piikkontsentratsioonidena ($C_{\max}$) annusega võrdeliselt annuste vahemikus 80 kuni 480 mg iga kahe nädala tagant. Geomeetriline keskmine minimaalne kontsentratsioon ($C_{\min}$) tasakaalukontsentratsioonil oli populatsiooni farmakokineetilises mudelis hinnanguliselt 26,3 $\mu\text{g/ml}$ patsientidel, kes said 240 mg iga 3 nädala tagant. Näitaja $C_{\min}$ keskmine akumulatsioon tasakaalukontsentratsioonil on 2,7 korda suurem kui $C_{\min}$ pärast esimest annust.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Toripalimabi ekspositsiooni ja ravivastuse seosed efektiivsuse suhtes on uuringus JUPITER-02 nasofarüingealse kartsinoomi ja uuringus JUPITER-06 söögitoru lamerakk-kartsinoomi korral saavutatud ekspositsioonide vahemikuga võrrelduna põhimõtteliselt võrdsed. Toripalimabi ekspositsiooni ja ravivastuse seosed ohutuse seisukohast näitasid saavutatud ekspositsioonivahemike

suhtes negatiivseid (pöördvõrdelisi) seoseid, mis on tõenäoliselt toripalimabi akumulatsiooni peegeldav artefakt.

Eeldatav PD-1 retseptorite täielik hõivatus immuunrakkudes saavutati ekspositsioonide korral, mis olid väiksemad keskmisest minimaalsest kontsentratsioonist pärast esimest annust ja tasakaalukontsentratsioonil annusega 240 mg iga 3 nädala tagant.

Eripopulatsioonid

Toripalimabi farmakokineetikas ei täheldatud vanuse (vahemik: 19 kuni 85 aastat), kehakaalu (vahemik: 39 kuni 164 kg), soo, samaaegse keemiaravi, kerge või mõõduka neerukahjustuse, kerge maksakahjustuse, kasvajakoomuse ja primaarse vähktõvega seotud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju hinnangulise kreatiniin kliirensi põhjal toripalimabi kliirensile ja jaotumisruumalale hinnati populatsiooni farmakokineetiliste analüüside abil. Kerge (CL_{cr} 60 kuni 89 ml/min; n = 483) või mõõduka (CL_{cr} 30 kuni 59 ml/min; n = 114) neerukahjustuse ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide vahel kliirensis või jaotumisruumalas erinevusi ei leitud. Raske (CL_{cr} 15 kuni 29 ml/min) neerukahjustuse mõju toripalimabi farmakokineetikale ei ole uuritud.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumite (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) maksakahjustuse hindamissüsteemi alusel toripalimabi kliirensile ja jaotumisruumalale hinnati populatsiooni farmakokineetiliste analüüside abil. Kerge (1. aste, n = 166) maksakahjustusega patsientide (üldbilirubiin kuni 1,5 korda üle normi ülemise piiri või üldbilirubiin normi piires ja aspartaadi transaminaasi (ASAT) võialaniini transaminaasi (ALAT) väärtused võrreldes normi ülemise piiriga > 1 ja ≤ 3) ja normaalse maksafunktsiooniga patsientide vahel kliirensis või jaotumisruumalas erinevusi ei leitud. Toripalimabi kliinilistesse uuringutesse oli kaasatud piiratud arv mõõduka (2. aste, n = 1; üldbilirubiin > 1,5- kuni 3-kordne normi ülemine piir ja mis tahes ASAT) maksakahjustusega patsiente ja mitte ühtki raske (3. aste; üldbilirubiin > 3-kordne normi ülemine piir ja mis tahes ASAT) maksakahjustusega patsienti.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toripalimabi kartsinogeensuse või genotoksilisuse potentsiaali testimiseks ei ole uuringuid tehtud.

Reproduktsiooniuringuid loomadel toripalimabi toime hindamiseks reproduktsioonile ja loote arengule ei ole tehtud. PD-1/PD-L1 raja keskne funktsioon on säilitada rasedus ema immuuntolerantsuse tagamisega loote suhtes. Hiire tiinusudel on näidatud, et PD-L1 signaaliülekanne blokeerimine häirib tolerantsust loote suhtes ja suurendab loote kadu.

Toripalimabiga ei ole fertiilsuse uuringuid tehtud. Jaava makaakidega tehtud 4-nädalases ja 26-nädalases korduvannuse toksilisuse uuringus ei ilmnunud kõrvaltoimeid ega märgatavaid mõjusid isaste ja emaste loomade reproduktiivorganitele. Kuid need loomad ei olnud tõenäoliselt suguküpsed.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat
Mannitool
Polüsorbaat 80
Naatriumkloriid
Naatriumtsitraatdihüdraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast lahjendamist

Ravimi keemilis-füüsikaline stabiils pärast lahjendamist on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või temperatuuril 20 °C kuni 25 °C. Kui preparaadi lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C – 8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1. tüüpi neutraalsest borosilikaatklaasist viaal, mis on suletud klorobutüülist kummikorgiga ja kaetud 20 mm äratõmmatava tihendiga (alumiinium), mis sisaldab 6 ml infusioonilahuse kontsentrati.

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Valmistamine

- Kontrollige lahust visuaalselt aineosakeste esinemise ja värvimuutuste suhtes. Lahus on selge kuni veidi pärlelav, värvitu kuni kollakas. Visake viaal ära, kui näete osakesi.
- Lahjendage LOQTORZI enne intravenoosset manustamist.
- Võtke vajalik kogus LOQTORZI't ja süstige see aeglaselt 100 ml infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust. Segage lahjendatud lahust ettevaatlikult ümber pöörates. Ärge loksutage. Lahjendatud lahuse lõppkontsentratsioon peab olema vahemikus 1 mg/ml kuni 3 mg/ml.

Manustamine

- Manustage lahjendatud lahus intravenoosselt infusioonipumba abil läbi voolikulisese filtri (poori suurus 0,2 mikronit või 0,22 mikronit).
- Esimene infusioon: infundeerige vähemalt 60 minuti jooksul.
- Järgmised infusioonid: juhul kui esimese infusiooni ajal ei tekkinud infusiooniga seotud reaktsioone, võib järgnevad infusioonid teha 30 minuti jooksul.
- Ärge manustage teisi ravimeid läbi sama intravenoosse vooliku.
- Keemiaraviga samal päeval manustamise korral tuleb LOQTORZI manustada enne keemiaravi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada kooskõlas kohalike nõuetega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Topalliance Biosciences Europe Limited

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1853/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19-09-2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõigis liikmesriikides, kus LOQTORZI't turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel, kes eeldatavasti LOQTORZI't välja kirjutavad ja kasutavad, ligipääs patsiendi hoiatuskaardile / neile antakse see.

Patsiendi hoiatuskaart peab sisaldama järgmist teavet.

- Ravi LOQTORZI'ga võib suurendada järgmiste haiguste riske:
 - immuunseotud pneumoniit
 - immuunseotud koliit
 - immuunseotud hepatiit
 - immuunseotud nefriit
 - immuunseotud endokrinopaatiaid
 - immuunseotud naha kõrvaltoimed
 - Teised immuunseotud kõrvaltoimed
- Ohutusega seotud nähud või sümptomid ja millal pöörduda tervishoiuteenuse osutaja poole.
- LOQTORZI välja kirjutanud isiku kontaktandmed.
- Patsiendi hoiatuskaardi igal ajal kaasas kandmise ja selle näitamise olulisus kõigil arstivisiitidel tervishoiutöötajatele, kes ei ole ravimit määranud (nt kiirabitöötajatele).

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LOQTORZI 240 mg infusioonilahuse kontsentraat
toripalimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 40 mg toripalimabi.
Üks 6 ml viaal sisaldab 240 mg toripalimabi.

3 ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat, mannitool, polüsorbaat 80, naatriumkloriid, naatriumtsitraatdihüdraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat.

240 mg / 6 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Lahjendatud ravimi kõlblikkusaja kohta lugege infolehtelt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1853/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

LOQTORZI 240 mg infusioonilahuse kontsentraat
toripalimab
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

240 mg / 6 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

LOQTORZI 240 mg infusioonilahuse kontsentraat toripalimab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- On oluline, et kannaksite oma patsiendi hoiatuskaarti ravi ajal kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on LOQTORZI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne LOQTORZI saamist
3. Kuidas LOQTORZI't teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas LOQTORZI't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on LOQTORZI ja milleks seda kasutatakse

LOQTORZI sisaldab toimeainena toripalimabi, mis on monoklonaalne antikeha, teatud tüüpi valk, mis on mõeldud organismis spetsiifilise sihtaine ära tundmiseks ja sellele kinnitumiseks.

LOQTORZI't kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste raviks:

- Teatud tüüpi pea- ja kaelavähk, mida nimetatakse nasofarüngeaalseks vähiks, mis algab kõri ülemisest osast nina taga ning koljupõhja lähedalt. Seda kasutatakse juhul, kui vähk on levinud teistesse kehaosadesse või pärast eelnevat ravi taastekkinud ning seda ei saa kirurgiliselt eemaldada.
- Teatud tüüpi söögitoruvähk, mida nimetatakse söögitoru lamerakk-vähiks. Seda kasutatakse juhul, kui vähki ei saa kirurgiliselt eemaldada, see on pärast eelnevat ravi taastekkinud või levinud teistesse kehaosadesse.

LOQTORZI't kasutatakse kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimitega. On oluline, et loete ka nende teiste ravimite infolehti. Kui teil on LOQTORZI või nende teiste ravimite kohta küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

LOQTORZI toimeaine toripalimab toimib sihtvalgule, mida nimetatakse programmeeritud surmareseptoriks 1 (PD-1, *programmed death-1 receptor*), kinnitumise teel. PD-1 võib lülitada välja T-rakkude (teatud tüüpi vere valgelibled, mis moodustavad osa immuunsüsteemist, keha loomulikust kaitsest) aktiivsuse, mis takistab teie immuunsüsteemil vähiga võitlemist. PD-1-le kinnitumise teel blokeerib toripalimab selle toime ja ennetab teie T-rakkude väljalülitamist. See aitab suurendada nende vähivastast aktiivsust.

2. Mida on vaja teada enne LOQTORZI saamist

LOQTORZI't ei tohi kasutada

- kui olete toripalimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne LOQTORZI võtmist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui

- teil on autoimmuunhaigus (haigus, mille korral keha ründab enda rakke);
- teil on kopsuprobleemid või hingamisraskused (nimetatakse pneumoniidiks);
- teile on öeldud, et teie vähk on levinud ajju;
- teil on aktiivne maksainfektsioon, sh B-hepatiit (HBV) või C-hepatiit (HCV);
- teil on aktiivne tuberkuloos;
- teil on inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon või omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS);
- teil on maksakahjustus;
- teil on neerukahjustus;
- teile on siiratud soliidorgani siirik või luuüdi (tüvirakud) siirik, mille korral kasutati doonori tüvirakke (allogeensed);
- te võtate hetkel ravimeid immuunsüsteemi pärssimiseks. Nende näidete hulka võivad kuuluda kortikosteroidid, nt prednisoon.

LOQTORZI mõjutab teie immuunsüsteemi. See võib teie kehaosades põhjustada põletikku. Risk selliste kõrvaltoimete tekkeks võib olla suurem, kui teil juba on autoimmuunhaigus (seisund, mille korral organism ründab omaenda rakkusid). Samuti võib teil tihti esineda autoimmuunhaiguse ägenemisi, mis on enamikul juhtudel kerged.

Kui mis tahes eelnevatest kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), rääkige oma arstiga enne LOQTORZI võtmist.

Kui te saate ravi LOQTORZI'ga, võivad teil tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed. Need kõrvaltoimed võivad olla eluohtlikud ja võivad tekkida mis tahes ajal ravi jooksul või isegi pärast ravi lõpetamist. Teil võib ilmneda korraga mitu kõrvaltoimet.

Kui teil on mõni alltoodud seisunditest, helistage oma arstile või külastage teda viivitamata.

- Kopsupõletik (pneumoniit), mis võib hõlmata sümptomeid, nagu õhupuudus, valu rinnus või köhimine.
- Jämesoolepõletik (koliit), mis võib hõlmata sümptomeid, nagu kõhulahtisus või tavapärasest sagedasem roojamine, must, tõrvataoline, kleepuv väljaheide või verd või lima sisaldav väljaheide, tugev kõhuvalu või kõhupiirkonna hellus.
- Maksapõletik (hepatiit), mis võib hõlmata sümptomeid, nagu iiveldus või oksendamine, näljatunde vähenemine, valu kõhu paremal poolel, naha või silmavalgete kollasus, tume uriin või tavapärasest lihtsamini verejooksu või verevalumi tekkimine.
- Endokriinnäärmete (eriti kilpnäärme, hüpofüüsi ja neerupealiste) põletik, mis võib hõlmata sümptomeid, nagu kiire südametegevus, kehakaalu langus, suurenenud higistamine, kehakaalu tõus, juuste väljalangemine, külmatunne, kõhukinnisus, madalam hääl, lihasvalud, pearinglus või minestamine, mittetaanduvad peavalud või ebataoline peavalu.
- 1. tüüpi diabeet, sh diabeetiline ketoatsidoos (diabeedist tingitud hape veres), mis võib hõlmata sümptomeid, nagu tavapärasest suurem näljatunne või janu, suurem urineerimisvajadus või kehakaalu langus, väsimus või halb enesetunne, kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, segasus, ebataoline unisus, magusa lõhnaga hingeõhk, magus või metalline maitse suus või uriini või higi tavapärasest erinev lõhn.
- Neerupõletik (nefriit), mis võib hõlmata sümptomeid, nagu uriini koguse või värvuse muutus.
- Nahapõletik, mis võib hõlmata sümptomeid, nagu lööve, sügelus, villide teke nahal, naha koorumine või nahahaavandid ja/või haavandid suus või nina limaskestas, kurgus või suguelundite piirkonnas.
- Südamelihasepõletik (müokardiit), mis võib hõlmata sümptomeid, nagu õhupuudus, ebaregulaarne südametegevus, väsimus või valu rinnus.

- Lihasepõletik (müosiit), mis võib hõlmata sümptomeid, nagu lihasvalu või nõrkus.
- Soonkesta, silmamuna all asuva kihi põletik (uveiit), mis võib hõlmata muutusi nägemises.
- Pankreasepõletik (pankreatiit), mis võib hõlmata sümptomeid, nagu kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine.
- Põiepõletik (tsüstiit), mis võib hõlmata sümptomeid, nagu valu urineerimisel ja veri uriinis.
- Liigesepõletik (artriit/artralgia), mis võib hõlmata sümptomeid, nagu valulikud, punased või turses liigesed või liigeste püsiv kahjustumine.
- Infusiooniga seotud reaktsioonid, mis võivad hõlmata sümptomeid, nagu palavik, külmavärinad, sügelus või lööve, iiveldus ja madal vererõhk.
- Teistes kehaosades ilmnevad probleemid (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Teie arst võib anda teile teisi ravimeid, et ennetada raskemaid tüsistusi ja leevendada sümptomeid, teha paus enne järgmise LOQTORZI annuse manustamist või lõpetada ravi LOQTORZI'ga. Pidage meeles, et need nähud ja sümptomid ilmnevad mõnikord hiline misega ja võivad tekkida nädalaid või kuid pärast viimase annuse saamist. Enne ravi alustamist kontrollib arst teie üldist tervislikku seisundit. Samuti tehakse ravi ajal vereanalüüse.

LOQTORZI kasutamisel võib tekkida soliidorganite siirikute (nagu neeru-, kopsu-, südame- või maksasiirikud) äratõukereaktsioon patsientidel, kes said nimetatud siirikud, või tüsistused, sh siiriku peremehevastane reaktsioon, luuüdisiiriku (tüvirakud) saamisel, mille korral kasutatakse doonortüvirakke (allogeenne). Need tüsistused võivad olla rasked ja põhjustada surma. Need võivad ilmned a, kui olete juba saanud sellise siiriku või saate selle tulevikus. Teie arst jälgib teid nende tüsistuste nähtude ja sümptomite ilmnemise suhtes, mis võivad hõlmata nahalöövet, maksapõletikku, kõhuvalu või kõhulahtisust.

Lapsed ja noorukid

LOQTORZI't ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, sest seda ei ole uuritud alla 18-aastastel patsientidel.

Muud ravimid ja LOQTORZI

Teatage oma arstile või meditsiiniõele

- kui te võtate ravimeid, mis pärsivad immuunsüsteemi, nagu kortikosteroidid (nt prednisoon). Need ravimid võivad mõjutada LOQTORZI toimet. Kui teid ravitakse LOQTORZI'ga, võib arst siiski teile anda kortikosteroide, et vähendada LOQTORZI'ga esineda võivaid kõrvaltoimeid. Kortikosteroide võidakse teile anda ka enne LOQTORZI saamist kombinatsioonis keemiaraviga, et ennetada ja/või ravida iiveldust, oksendamist ning muid keemiaravi kõrvaltoimeid.
- Kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Ärge võtke ravi ajal ühtki muud ravimit enne oma arstiga nõu pidamata.

Rasedus

- Kui olete rase, ei tohi LOQTORZI't teile manustada, välja arvatud juhul, kui teie arst seda soovitab.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- LOQTORZI'l võib olla kahjulik või surmav toime lootele.
- Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate LOQTORZI'ga ravimise ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimase annuse manustamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

- Kui te imetate, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Te ei tohi imetada ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimase LOQTORZI annuse manustamist.
- Ei ole teada, kas LOQTORZI eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

LOQTORZI võib kergelt mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet, sest selle võimalikud kõrvaltoimed on peeringlus ja väsimus. Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui te pole kindel, et tunnete end hästi.

LOQTORZI sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, mis tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Kuid enne LOQTORZI manustamist segatakse see lahusega, mis sisaldab naatriumi. Teavitage oma arsti, kui olete madala soolasisaldusega dieedil.

LOQTORZI sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 1,2 mg polüsorbaat 80 ühes 6 ml viaalis, mis vastab 0,2 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas LOQTORZI't manustatakse

LOQTORZI't manustatakse teile haiglas või kliinikus vähiravis kogenud arsti järelevalve all.

Soovitav annus on 240 mg iga 3 nädala tagant. Seda manustab teile arst infusioonina (tilgutiga) veeni. Infundeerimine kestab esimesel korral umbes 60 minutit. Selle võib järgmiste annuste manustamisel vähendada umbes 30 minutini.

Arst otsustab, mitut ravikorda te vajate.

LOQTORZI't kasutatakse kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimitega. Kõigepealt manustatakse teile LOQTORZI't ja seejärel teisi ravimeid.

Kui te unustate minna LOQTORZI manustamise visiidile

Võtke viivitamata ühendust oma arsti või haiglaga, et leppida kokku uus visiit. On väga oluline, et te ei jäta ühtki selle ravimi annust vahele.

Kui te lõpetate LOQTORZI saamise

Ravi lõpetamine võib katkestada ravimi toime. Ärge lõpetage ravi LOQTORZI'ga enne, kui olete seda arstiga arutanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Patsiendi hoiatuskaart

Olulist teavet sellelt pakendi infolehel leiab patsiendi hoiatuskaardilt, mille saite oma arstilt. On oluline, et kannaksite patsiendi hoiatuskaarti kaasas ja näitaksite seda oma partnerile või hooldajatele.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed, mis võivad põhjustada haiglaravi vajaduse või surma, on loetletud sageduse järgi allpool.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Kopsupõletik (pneumoniit)
- Nahapõletik (immuunseotud nahareaktsioonid)
- Maksapõletik (hepatiit)
- Südamelihase põletik (müokardiit)
- Lihasepõletik (müosiit)
- Jämesoolepõletik (koliit)
- Neerupealiste põletik (neerupealiste puudulikkus)

- Neerupõletik (nefriit)
- Vähenenud trombotsüütide arv (immuunvahendatud trombotsütopeenia)
- Kilpnäärmepõletik (hüpertüreoos/türeoidiit)
- Kilpnäärmepõletik (hüpotüreoos)
- Insuliini tootvate rakkude põletik (suhkurtõbi/hüperglükeemia)
- Hüpopüüsipõletik (hüpopüsiit)
- Infusiooniga seotud reaktsioonid

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Pankreasepõletik (pankreatiit)
- Põiepõletik (tsüstiit)
- Liigesepõletik (artriit/artralgia)

Teiste kehaosadega seotud probleemid / muud immuunseotud kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate toripalimabi andmete alusel, kuid neist on selle ravimirühma kohta teatatud)

- Ajupõletik (entsefaliit), mis võib hõlmata segasuse, palaviku, mäluprobleemide või krampihoogude sümptomeid.
- Müasteeniline sündroom, seisund, mille korral lihased muutuvad nõrgaks ja väsivad kiiresti.
- Närvipõletik, sh Guillaini-Barré sündroom: sümptomid võivad hõlmata käe- ja jalglihaste või näolihaste nõrkust, topeltnägemist ning torkivat tunnet kätes ja jalgades.
- Rabdomüolüüs, mille sümptomid võivad hõlmata lihaste ja liigeste jäikust, lihasspasme.
- Elundisiiriku äratõukereaktsioon.
- Silma soonkesta põletik (uveiit)

Kui teil tekib mõni neist tõsistest kõrvaltoimetest, pöörduge viivitamatult arsti poole või võtke kohe ühendust oma tervishoiuteenuse osutajaga.

Alltoodud kõrvaltoimetest on teatatud toripalimabi kliinilistes uuringutes.

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- Vähenenud söögiisu;
- kehakaalu langus;
- väsimus;
- pürektsia (palavik);
- köha
- köhuvalu;
- valu;
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhulahtisus / koliit (jämesoolepõletik);
- kõhukinnisus;
- neuropaatia (närvikahjustus);
- aneemia (vere punaliblede arvu vähenemine);
- trombotsütopeenia (vereliistakute, komponentide, mis võimaldavad verel hüübida, arvu vähenemine);
- leukopeenia (vere valgeliblede arvu vähenemine);
- neutropeenia (neutrofiilide, teatud tüüpi vere valgeliblede arvu vähenemine);
- ülemiste hingamisteede infektsioon (nina ja kurgu infektsioon);
- hüponatreemia (vere väike naatriumisisaldus);
- hüpoproteineemia (vere väike valgusisaldus);
- hüpokaleemia (vere väike kaaliumisisaldus, mis võib põhjustada nõrkust, lihaskrampe, torkivat tunnet ja südame rütmihäireid);
- hüperglükeemia (vere suur glükoosisisaldus);

- hüperurikeemia (vere suur kusihappe, metabolismi kõrvalsaaduse sisaldus);
- hüperbilirubineemia (vere suur bilirubiinisaldus, mis on punaste vererakkude lagusaadus, mis võib põhjustada naha ja silmade kollasust);
- proteinuuria (valgu liigne sisaldus uriinis);
- hematuuria (veri uriinis);
- lööbeline nahapõletik, sügelus, villide teke nahal, naha koorumine või haavandid, aknesarnased nahaprobleemid;
- kihelus;
- lihaste ja luustiku valu;
- hüpotüreos (kilpnäärme alatalitus, millega kaasneb väsimus, kehakaalu tõus ning muutused nahas ja juustes);
- arütmia (ebanormaalne või ebaregulaarne südametegevus);
- kõrvalekalded maksafunktsioonide analüüside tulemustes;
- kõrvalekalded kilpnäärmefunktsiooni analüüsidetulemustes;
- kõrvalekalded vere lipiidisisalduse analüüside tulemustes;
- kõrvalekalded uriinianalüüsi tulemustes.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- oksendamine; kõhupuhitus ja kõhu paisumine; maohappe refluks; vere esinemine väljaheites;
- soolesisu liikumise aeglustumine või soolesulgus;
- haavandid või põletustunne suus, igemetel, kurgus või söögitorus; suukuivus; hambavalu;
- kilpnäärme ületalitus;
- külmavärinad; gripisarnane haigus;
- valu (lihastes, luudes, lümfisõlmedes, rinnus);
- silma kahjustus (kuiv või sügelev silm, katarakt);
- neerukahjustus;
- õhupuudus; kopsupõletik, vedelik kopsude ümber; ninaverejooks, vere köhimine, ülemiste hingamisteede kinnisus või ärritus;
- trombotsüütide arvu vähenemine (verevalumid või verejooks tekivad kergemini);
- unehäired; meeleoluhäired;
- öine higistamine; suurenenud higistamine;
- närvipõletik, mis põhjustab tuimust, nõrkust, torkivat tunnet või põletavat valu; peavalu; pearinglus;
- kopsuinfektsioon, kuseteede infektsioon, infektsioon (teadmata tüübi või asukohaga), kõrvainfektsioonid, suu seeninfektsioonid, herpesviiruse infektsioon;
- nahavärvi muutused laikudena (sh pigmentatsiooni kadu, vitiliigo), juuste väljalangemine, nahakuivus, muutused juuksevärvis, suurenenud tundlikkus päikesevalguse suhtes, naha koorumine või haavandid;
- lihasnõrkus;
- maksapõletik;
- kõrge või madal vererõhk; verehüübed; vähivalu;
- kõrva kahjustus, kõrvavalu, kohin kõrvus; kuulmiskadu; hägune nägemine;
- kopsuinfektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- maopõletik;
- pankreasepõletik;
- II. tüüpi diabeet, sh diabeetiline ketoatsidoos;
- lihasvalu;
- temperatuuritalumatus, janu;
- hingamisraskused, vilistav hingamine, häälekähedus;
- ninakõrvalurgete kinnisus, ebanormaalne kõnehääl;
- ravimi infusiooniga seotud reaktsioonid;
- maitsemeele muutused; uimasus; kõnehäire;

- konjunktiviit, igemepõletik, naha ja nahaaluskoe infektsioonid;
- liigesepõletik; diskid väljasopistumine; lihasspasmid;
- maksavalu, sapipõiepõletik;
- neerupealistes toodetava hormooni vähenenud eritumine; hüpofüüsipõletik, aju alaosas asuva ajuripatsi põletik; kilpnäärmepõletik;
- vedeliku kogunemine südame ümber; südamelihasepõletik; südamelihase kahjustus;
- kasvaja verejooks, kasvaja rebend;
- genitaalõdeem, munandiõdeem;
- silmapõletik (mis põhjustab silmavalu ja punetust), silmade koordineeritud liikumisega seotud probleemid; silmanärvi turse;
- allergiline reaktsioon.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- gaas sooleseinas, tundlikkuse kadumine suus, turses või värvunud keel;
- kopsukelme põletik; röga koguse suurenemine;
- häälepaelte paksenemine;
- divertikuliit;
- nahapõletik (paksenenud, mõnikord ketendav nahakasv; krooniline sügelus või ketendus; nahavalu);
- lihaste põletik, mis võib hõlmata lihasvalu või nõrkust (müosiit) ja võib olla seotud lööbega (dermatomüosiit);
- nahaaluse rasvkoe põletik, verevalumid nahal;
- kõrvakilpnäärme ületalitus; ajuripatsi alatalitus;
- jäsemete paralüüs, tähelepanuhäired;
- aordi laiend;
- ebanormaalne menstruatsioon;
- tupeeritis või tupe ümbruse naha sügelemine või valu;
- kuulmislangus; tasakaalutunde kadu;
- silmalau turse, sügelus; kaugnägevus;
- infektsioon (B-hepatiidi ägenemine).

Võtke ühendust oma tervishoiuteenuse osutajatega, kui teil tekib mõni neist eespool loetletud kõrvaltoimetest.

Muutused analüüsitulemustes

LOQTORZI üksi või kombinatsioonis võib põhjustada teie arsti tehtud analüüsitulemustes muutusi.

Need hõlmavad järgmisi:

- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides (sh maksaensüümide aspartaadi aminotransferaasi,alaniini aminotransferaasi, gamma-glutamüül transferaasi või aluselise fosfataasi suurenenud aktiivsus veres);
- kõrvalekalded neerufunktsiooni analüüsides (kreatiniini või teiste lagusaaduste, kusihappe, urea suurenenud sisaldus veres; rakkude arvu või valgu sisalduse suurenemine uriinis, jääksaaduste ebatavaline sisaldus uriinis);
- rasvu lagundava ensüümi ja tärklis lagundava ensüümi suurenenud sisaldus;
- kaaliumi, kaltsiumi, naatriumi, magneesiumi, kloriidi, fosfaadi ja valgu vähenenud sisaldus veres;
- kaltsiumi, kaaliumi, magneesiumi, naatriumi või fosfaadi suurenenud sisaldus veres;
- lihaseensüümide suurenenud sisaldus veres;
- kõrvalekalded kilpnäärmefunktsiooni analüüsides; kilpnäärmevastaste antikehade suhtes positiivne tulemus; suurenenud kehakaal;
- lipiidide ja valkude ebanormaalne sisaldus veres;
- hapete ja aluste tasakaalu muutus veres;
- mitut tüüpi vererakkude arvu vähenemine (vere valgelibled, vere punalibled, vereliistakud);

- vere valgeliblede, neutrofiilide suurenunud arv; eosinofiilide ebanormaalne arv, vereliistakute suurenunud arv;
- endokriinnäärmete hormoonide suurenunud või vähenenud sisaldus veres;
- kõrvalekalle südameuuringus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas LOQTORZI't säilitada

LOQTORZI't manustatakse teile haiglas või kliinikus ja selle säilitamise eest vastutavad tervishoiutöötajad.

Kui teile antakse LOQTORZI karp, tuleb seda säilitada alltoodud viisil.

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Pärast lahjendamist, kui lahjendatud lahust ei kasutata kohe, võib seda säilitada toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C) maksimaalselt 8 tundi või temperatuuril 2 °C kuni 8 °C maksimaalselt 24 tundi alates lahjendamise hetkest kuni manustamise lõpuni. Need perioodid hõlmavad aega lahjendamisest kuni manustamise lõpuni.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid osakesi.
- Ärge säilitage kasutamata ravimit korduvaks kasutamiseks. Kõik kasutamata ravimid või jääkmaterjalid tuleb kõrvaldada kooskõlas kohalike nõuetega. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida LOQTORZI sisaldab

- Toimeaine on toripalimab.

Üks 6 ml viaal infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 240 mg toripalimabi.

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 40 mg toripalimabi.

- Teised koostisosad on sidrunhappemonohüdraat, mannitool, polüsorbaat 80, naatriumkloriid, naatriumtsitraatdihüdraat (lõik 2 „LOQTORZI sisaldab naatriumi“) ja süstevesi.

Kuidas LOQTORZI välja näeb ja pakendi sisu

LOQTORZI on selge kuni veidi opalestseeruv, värvitu kuni kollakas lahus, milles pole nähtavaid osakesi.

See on saadaval karpides, mis sisaldavad üht klaasviaali, mis sisaldab 6 ml infusioonilahuse kontsentraati.

Müügiloa hoidja

Topalliance Biosciences Europe Limited
Ground Floor
Two Dockland Central
Guild Street
I.f.s.c.

Dublin 1
Co. Dublin
D01 K2C5
Iirimaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Valmistamine

- Kontrollige lahust visuaalselt aineosakeste esinemise ja värvimuutuste suhtes. Lahus on selge kuni veidi opalestseeruv, värvitu kuni kollakas. Visake viaal ära, kui näete osakesi.
- Lahjendage LOQTORZI't enne intravenoosset manustamist.
- Võtke vajalik kogus LOQTORZI't ja süstige see aeglaselt 100 ml infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust. Segage lahjendatud lahust ettevaatlikult ümber pöörates. Ärge loksutage. Lahjendatud lahuse lõppkontsentratsioon peab olema vahemikus 1 mg/ml kuni 3 mg/ml.

Manustamine

- Manustage lahjendatud lahus intravenoosselt infusioonipumba abil läbi voolikusisese filtri (poori suurus 0,2 mikronit või 0,22 mikronit).
- Esimene infusioon: infundeerige vähemalt 60 minuti jooksul.
- Järgmised infusioonid: juhul kui esimese infusiooni ajal ei tekkinud infusiooniga seotud reaktsioone, võib järgnevad infusioonid teha 30 minuti jooksul.
- Ärge manustage teisi ravimeid läbi sama intravenoosse vooliku.
- Keemiaraviga samal päeval manustamise korral tuleb LOQTORZI't manustada enne keemiaravi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada kooskõlas kohalike nõuetega.