

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LOQTORZI 240 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioipullo infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 240 mg toripalimabia.

Jokainen millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 40 mg toripalimabia.

Toripalimabi on immunoglobuliini G4:n (IgG4:n) humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (mAb), joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, jossa ei käytännössä ole näkyviä hiukkasia. Infuusiokonsentraatin pH on 5,5–6,5 ja osmolaalisuus 260–340 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

LOQTORZI, yhdessä sisplatiinin ja gemsitabiinin kanssa, on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuispotilaille, joilla on uusiutunut nenänielukarsinooma, jota ei voida hoitaa leikkaamalla tai sädehoidolla tai metastaattinen nenänielukarsinooma.

LOQTORZI, yhdessä sisplatiinin ja paklitakselin kanssa, on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuispotilaille, joilla on edennyt, uusiutunut tai metastaattinen ruokatorven levyepiteelikarsinooma, jota ei voida hoitaa leikkaamalla.

4.2 Annostus ja antotapa

Syövän hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sen toteuttamista.

Annostus

LOQTORZI-valmisteen suositeltu annosteluohjelma on 240 mg:aa kolmen viikon välein 60 minuutin laskimoinfuusiona ensimmäisellä infuusiokerralla. Jos ensimmäisen infuusion aikana ei ilmene merkittäviä infuusioreaktioita, myöhemmät infuusioidut voidaan antaa 30 minuutin infuusioidina.

Hoitoa jatketaan siihen asti, että tauti etenee, ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan.

Annoksen muuttaminen

Taulukossa 1 on yhteenveto suositelluista annosmuutoksista tiettyjen haittavaikutusten yhteydessä.

Tutustu muiden LOQTORZI-valmisteen kanssa käytettävien valmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Taulukko 1: LOQTORZI-hoidon muutoksia koskevat suositukset

Haettavaikutus	Vaikeusaste¹	Muutos hoidossa
Immuunijärjestelmään liittyvät haettavaikutukset		
Pneumoniitti	Aste 2	Keskeytä hoito ²
	Aste 3 tai 4	Lopeta hoito pysyvästi
Ripuli/koliitti	Aste 2 tai 3	Keskeytä hoito ²
	Aste 4	Lopeta hoito pysyvästi
Hepatiitti	Aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)- / alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo nousee yli 3 ja enintään 5 kertaa viitealueen ylärajaa korkeammalle tai Kokonaisbilirubiini nousee yli 1,5 ja enintään 3 kertaa viitealueen ylärajaa korkeammalle	Keskeytä hoito ²
	ASAT tai ALAT nousee yli 5 kertaa viitealueen ylärajaa korkeammalle tai Kokonaisbilirubiini nousee yli 3 kertaa viitealueen ylärajaa korkeammalle	Lopeta hoito pysyvästi
Umpierityshäiriöt	Asteen 2–4 lisämunaisten vajaatoiminta tai aivolisäkkeen tulehdus	Keskeytä hoito siihen asti, että potilaan tila on kliinisesti vakaa hormonikorvaushoidolla ²
	Asteen 3 tai 4 kilpirauhasen liikatoiminta tai kilpirauhastulehdus	Keskeytä hoito siihen asti, että potilaan tila on kliinisesti vakaa asianmukaisella lääkinällisellä hoidolla
	Asteen 3–4 diabetes mellitus	Keskeytä hoito siihen asti, että potilaan tila on kliinisesti vakaa antihyperglykeemisellä (insuliini) lääkehoidolla
	Asteen 1–4 kilpirauhasen vajaatoiminta	Saata hoitotasapainoon hormonikorvaushoidolla ilman toripalimabin keskeytystä
Munuaistulehdus, johon liittyy munuaisten toimintahäiriö	Asteen 2–3 kohonnut veren kreatiniiniarvo	Keskeytä hoito ²
	Asteen 4 kohonnut veren kreatiniiniarvo	Lopeta hoito pysyvästi
Ihon reaktiot, joihin liittyy ihon hilseilyä	Epäilty Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), tai lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)	Keskeytä hoito ²
	Vahvistettu SJS, TEN tai DRESS	Lopeta hoito pysyvästi

Haittavaikutus	Vaikeusaste¹	Muutos hoidossa
Immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset		
Sydänlihastulehdus	Aste 2, 3 tai 4	Lopeta hoito pysyvästi
Lihastulehdus	Aste 2–3	Keskeytä tai lopeta pysyvästi vaikeusasteesta riippuen ²
	Aste 4	Lopeta hoito pysyvästi
Muut haittavaikutukset (esimerkiksi neurologiset toksisuudet, haimatulehdus, värikalvotulehdus, suonikalvoston tulehdus, immuunivälitteinen virtsarakkotulehdus ja immuunivälitteinen tulehduksellinen artriitti)	Aste 2–3	Keskeytä tai lopeta pysyvästi tyypistä ja vaikeusasteesta riippuen ²
	Aste 4	Lopeta hoito pysyvästi
Infuusioreaktiot		
Infuusioreaktiot	Aste 1 tai 2	Keskeytä infuusio tai hidasta infuusionopeutta
	Aste 3 tai 4	Lopeta infuusio. Lopeta hoito pysyvästi

¹ Perustuu USA:n kansallisen syöpäinstituutin kansainvälisen haittaluokituksen (National Cancer Institute NCI, Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) versioon 5.0.

² LOQTORZI-hoitoa jatketaan potilailla, joilla oireet helpottuvat vaikeusasteeseen 0–1 kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentämisen jälkeen. Käyttö lopetetaan pysyvästi, jos haittavaikutus ei lieydy 12 viikon kuluessa steroidihoidon aloittamisen jälkeen vaikeusasteeseen, joka on enintään 1, jos predinisoniannosta ei voida vähentää 10 mg:aan päivässä (tai vastaavaan) 12 viikon sisällä steroidihoidon aloittamisesta tai jos umpierityshäiriöitä ei saada kliinisesti stabiloitumaan hormonikorvaushoidolla.

Potilaskortti

Kaikkien LOQTORZI-valmistetta määrävien lääkkeiden on kerrottava potilaille Potilaskortista, jossa kerrotaan, miten potilaan tulee toimia, jos hänellä ilmenee immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia. Jokainen potilas saa lääkäritään Potilaskortin.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttamista ei suositella vähintään 65-vuotiailla potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on niin vähän tietoja, että tälle potilasryhmälle ei voida antaa annossuosituksia (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on niin vähän tietoja, että tälle potilasryhmälle ei voida antaa annossuosituksia (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

LOQTORZI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

LOQTORZI on tarkoitettu vain laskimoon annettavaksi ja se annetaan infuusiona. Ensimmäinen infuusio tulee antaa 60 minuutin infuusiona infuusiopumppua käyttäen infuusiosuodattimen kautta (0,2 µm:n tai 0,22 µm:n huokoskoko). Jos ensimmäisen infuusion aikana ei ilmene infuusioreaktioita, myöhemmät infuusioidut voidaan antaa 30 minuutin infuusiona.

Jos LOQTORZI-valmistetta annetaan samana päivänä kemoterapian kanssa, LOQTORZI tulee antaa ennen kemoterapiaa eri laskimoletkun kautta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset

Immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia, jotka voivat olla vakavia tai johtaa kuolemaan, voi ilmetä potilailla, joita on hoidettu PD-1/PD-L1 (programmed cell death protein-1 / programmed death-ligand 1) -reitin salpaavilla vasta-aineilla, kuten toripalimabilla. Vaikka immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset ilmenevät yleensä PD-1/PD-L1-reitin salpaavien vasta-aineiden käytön aikana, oireita voi ilmetä myös hoidon lopettamisen jälkeen. Immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia voi ilmetä missä tahansa elimessä tai kudoksessa sekä useammassa kuin yhdessä elinjärjestelmässä samanaikaisesti. Tässä kohdassa mainitut immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset eivät kata kaikkia mahdollisia vakavia ja kuolemaan johtavia immuunijärjestelmään liittyviä vaikutuksia.

Immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten varhainen toteaminen ja hoito ovat ensisijaisen tärkeitä PD-1/PD-L1-reitin salpaavien vasta-aineiden turvallisen käytön kannalta. Potilasta on tarkkailtava tiiviisti immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta. Kliiniset kemialliset arvot, kuten maksan entsyymit, kreatiniini ja kilpirauhasarvot, tulee mitata lähtötilanteessa sekä säännöllisesti hoidon aikana. Epäillyt immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset on tutkittava asianmukaisesti vaihtoehtoisten etiologioiden mukaan lukien infektioiden poissulkemiseksi. Lääkehoito, mukaan lukien erikoislääkärin konsultointi, on aloitettava viipymättä.

Toripalimabihoito on keskeytettävä tai lopetettava pysyvästi haittavaikutuksen tyypistä ja vaikeusasteesta riippuen (ks. kohta 4.2). Jos toripalimabihoito on keskeytettävä tai lopetettava pysyvästi, systeemistä kortikosteroidihoitoa (1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaavaa) annetaan siihen asti, että haittavaikutukset ovat lievittyneet niin, että niiden vaikeusaste on enintään 1. Sydänlihastulehdusepäilyn yhteydessä aloitetaan korkea-annoksinen steroidihoito (esim. metyyliprednisoloni 1 g/vrk laskimoon 3–5 päivän ajan). Kun haittavaikutusten vaikeusaste on enintään 1, aloitetaan kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen. Muuta immunosuppressiivista lääkitystä tulee harkita potilailla, joiden immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia ei saada hallintaan kortikosteroidihoidolla. Hormonikorvaushoito umpierityshäiriöiden hoitoon tulee aloittaa tarpeen mukaan.

Toripalimabihoito voidaan aloittaa uudelleen 12 viikkoa viimeisen toripalimabiannoksen jälkeen, jos haittavaikutus on lievittänyt niin, että sen vaikeusaste on enintään 1, ja kortikosteroidiannos on pienennetty korkeintaan 10 mg:aan prednisonia tai vastaavaa valmistetta vuorokaudessa.

Toripalimabihoito tulee lopettaa pysyvästi, jos potilaalla ilmenee uudelleen vaikeusasteen 3 immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia tai mikä tahansa vaikeusasteen 4

immuunijärjestelmään liittyvä haitallinen toksisuus lukuun ottamatta umpierityshäiriöitä, jotka pysyvät hallinnassa hormonikorvaushoidolla (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Jäljempänä on ohjeistus sellaisten hättävien vaikutusten toksisuuden hallintaan, jotka eivät edellytä systeemistä steroidihoitoa (esim. umpierityshäiriöt ja ihoreaktiot).

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Toripalimabi voi aiheuttaa immuunivälitteisen pneumoniitin (ks. kohta 4.8). Potilasta on tarkkailtava pneumoniittiin viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Pneumoniittiepäily on varmistettava kuvantamistutkimuksella ja muut etiologiat on suljettava pois. Toripalimabihoitoon on tehtävä muutoksia ja potilaalle on annettava kliinisesti tarkoituksenmukaista kortikosteroidihoitoa (ks. kohta 4.2 ja kortikosteroidihoito-ohjeet kohdasta 4.4 ylempänä).

Immuunivälitteinen koliitti

Toripalimabi voi aiheuttaa immuunivälitteisen koliitin, johon voi liittyä ripulia (ks. kohta 4.8). Potilasta on tarkkailtava koliitin oireiden ja löydösten varalta, toripalimabihoitoon on tehtävä muutoksia ja potilaalle on annettava kliinisesti tarkoituksenmukaista ripulilääkitystä ja kortikosteroidihoitoa (ks. kohta 4.2 ja kortikosteroidihoito-ohjeet kohdasta 4.4 ylempänä). Kortikosteroidihoitoon reagoimattoman koliitin kohdalla on suljettava pois vaihtoehtoiset etiologiat toistamalla infektiotutkimukset. Sytomegalovirustartunnasta / tartunnan uudelleen aktivoitumisesta on ilmoitettu PD-1/PD-L1-reitin salpaavia vasta-aineita saaneilla potilailla, joilla on ollut kortikosteroidihoitoon reagoimaton immuunivälitteinen koliitti.

Maksatoksisuus ja immuunivälitteinen maksatulehdus

Toripalimabi voi aiheuttaa immuunivälitteisen maksatulehduksen (ks. kohta 4.8). Potilasta on tarkkailtava maksan toiminnan muutosten varalta säännöllisesti sekä tarpeen mukaan kliinisen arvioinnin pohjalta. Toripalimabihoitoon on tehtävä muutoksia (ks. kohta 4.2) ja potilaalle on annettava kliinisesti tarkoituksenmukaista kortikosteroidihoitoa (ks. kortikosteroidihoito-ohjeet kohdasta 4.4 ylempänä).

Immuunivälitteiset umpierityshäiriöt

Lisämunaisten vajaatoiminta

Toripalimabi voi aiheuttaa primääristä tai sekundaarista lisämunaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Potilasta on tarkkailtava lisämunaisten vajaatoimintaan viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Jos lisämunaisten vajaatoiminnan vaikeusaste on 2–4, toripalimabihoito on keskeytettävä siihen asti, että potilaan tila on kliinisesti vakaa fysiologisella hormonikorvaushoidolla (ks. kohta 4.2).

Aivolisäkkeen tulehdus

Toripalimabi voi aiheuttaa immuunivälitteisen aivolisäkkeen tulehduksen (ks. kohta 4.8). Aivolisäkkeen tulehduksen yhteydessä voi ilmetä massavaikutuksiin liittyviä akuutteja oireita, kuten päänsärkyä, valonarkuutta tai näkökentän häiriöitä. Aivolisäkkeen tulehdus voi aiheuttaa aivolisäkkeen vajaatoimintaa. Potilasta on tarkkailtava aivolisäkkeen tulehdukseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Jos aivolisäkkeen tulehduksen vaikeusaste on 2–4, toripalimabihoito on keskeytettävä siihen asti, että potilaan tila on kliinisesti vakaa fysiologisella hormonikorvaushoidolla (ks. kohta 4.2).

Kilpirauhasen sairaudet

Toripalimabi voi aiheuttaa immuunivälitteisiä kilpirauhasen sairauksia (ks. kohta 4.8). Potilasta on tarkkailtava kilpirauhasen sairauksien oireiden ja löydösten varalta ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana sekä tarpeen mukaan kliinisen arvioinnin pohjalta.

Kilpirauhasen vajaatoimintaa voidaan hoitaa korvaushoidolla ilman toripalimabin keskeyttämistä ja ilman kortikosteroideja (ks. kohta 4.2). Kilpirauhasentulehdus voi ilmetä yhtä aikaa kilpirauhasen toimintahäiriön kanssa tai ilman. Kilpirauhasentulehdusta ja kilpirauhasen liikatoimintaa voidaan hoitaa oireiden perusteella, mikä saattaa sisältää kilpirauhasen toiminnan säätelyä ja/tai kortikosteroidihoitoa akuuttiin kilpirauhasentulehdukseen. Jos potilaalla ilmenee vähintään asteen 3 kilpirauhasentulehdus tai

kilpirauhasen liikatoiminta, toripalimabihoito on keskeytettävä siihen asti, että tila on lääkityksellä hallinnassa ja potilaan kliininen tila on vakaa. Potilasta tulee seurata kilpirauhasen liikatoiminnan tai kilpirauhastulehduksen jälkeisen mahdollisen kilpirauhasen vajaatoiminnan varalta. Kilpirauhasen toimintaa kuvaavia arvoja ja kilpirauhashormoniarvoja tulee seurata asianmukaisen hormonikorvaushoidon varmistamiseksi.

Tyypin 1 diabetes mellitus, johon voi liittyä diabeettinen ketoasidoosi

Toripalimabi voi aiheuttaa immuunivälitteisen tyypin 1 diabetes mellituksen (ks. kohta 4.8). Potilasta on tarkkailtava hyperglykemian ja muiden diabetekseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Kliinisesti tarkoituksenmukainen insuliinihoito tulee aloittaa, jos potilaalle kehittyy tyypin 1 diabetes mellitus, ja toripalimabihoito on keskeytettävä potilailla, joilla on vähintään vaikeusasteen 3 hyperglykemia. Toripalimabihoitoa voidaan jatkaa, kun diabetes on hoitotasapainossa lääkkeillä, kuten insuliinilla, ja potilaan kliininen tila on vakaa (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

Toripalimabi voi aiheuttaa immuunivälitteisen munuaistulehduksen (ks. kohta 4.8). Potilasta on tarkkailtava munuaisten toiminnan muutosten varalta, ja muut munuaisten toimintahäiriön etiologiat on suljettava pois. Toripalimabihoitoon on tehtävä muutoksia (ks. kohta 4.2) ja potilaalle on annettava kliinisesti tarkoituksenmukaista kortikosteroidihoitoa (ks. kortikosteroidihoito-ohjeet kohdasta 4.4 ylempänä).

Immuunivälitteiset ihoon liittyvät haittavaikutukset

Toripalimabi voi aiheuttaa immuunivälitteisen ihottuman tai dermatiitin (ks. kohta 4.8). Kesivästä ihottumasta, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, lääkkeeseen liittyvästä yleisoireisesta eosinofiilisestä reaktiosta (DRESS) sekä toksisesta epidermaalisesta nekrolyysistä on ilmoitettu PD-1/PD-L1-reitin salpaavia vasta-aineita saaneilla potilailla. Potilasta on tarkkailtava ihohaittojen varalta, toripalimabihoitoon on tehtävä muutoksia (ks. kohta 4.2) ja potilaalle on annettava kliinisesti tarkoituksenmukaista kortikosteroidihoitoa (ks. kortikosteroidihoito-ohjeet kohdasta 4.4 ylempänä).

Immuunivälitteinen sydänlihastulehdus

Toripalimabi voi aiheuttaa immuunivälitteisen sydänlihastulehduksen (ks. kohta 4.8). Potilasta on tarkkailtava sydänlihastulehdukseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Jos sydänlihastulehdusta epäillään, korkea-annoksinen steroidihoito on aloitettava ja kardiologia konsultoitava viipymättä ja diagnostiset tutkimukset on aloitettava kulloinkin voimassa olevan kliinisen ohjeistuksen mukaisesti. Toripalimabihoitoon on tehtävä muutoksia (ks. kohta 4.2) ja potilaalle on annettava kliinisesti tarkoituksenmukaista kortikosteroidihoitoa (ks. kortikosteroidihoito-ohjeet kohdasta 4.4 ylempänä). Immunosuppressiivista lääkitystä harkitaan, jos oireet eivät lieviy 48 tunnin sisällä kortikosteroidihoidon aloittamisesta.

Immuunivälitteinen lihastulehdus

Toripalimabi voi aiheuttaa immuunivälitteisen lihastulehduksen (ks. kohta 4.8). Potilasta on tarkkailtava lihastulehdukseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Lihastulehdusepäilyn yhteydessä on tarkkailtava aldolaasi- ja kreatiinikinaasiarvoja ja harkittava kliinisiä tutkimuksia kulloinkin voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti. Toripalimabihoitoon on tehtävä muutoksia (ks. kohta 4.2) ja potilaalle on annettava kliinisesti tarkoituksenmukaista kortikosteroidihoitoa (ks. kortikosteroidihoito-ohjeet kohdasta 4.4 ylempänä).

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

Toripalimabin vaikutusmekanismista johtuen sen käytön yhteydessä voi mahdollisesti esiintyä muita immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, jotka voivat olla vakavia (esim. aivotulehdus, demyelinoiva neuropatia [mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä], myasteeninen oireyhtymä, sarkoidoosi, verisuonitulehdus ja rabdomyolyyysi). Kliinisesti merkittäviä immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, joista on ilmoitettu alle 1 %:lla toripalimabia kliinisissä lääketutkimuksissa saaneista potilaista, ovat haimatulehdus, värikalvotulehdus, suonikalvoston tulehdus, immuunivälitteinen tulehduksellinen artriitti ja immuunivälitteinen virtsarakkotulehdus. Potilasta on tarkkailtava immuunivälitteisten haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta, toripalimabihoitoon on tehtävä muutoksia (ks.

kohta 4.2) ja potilaalle on annettava kliinisesti tarkoituksenmukaista kortikosteroidihoitoa (ks. kortikosteroidihoito-ohjeet kohdasta 4.4 ylempänä).

Siirteisiin liittyvät haittavaikutukset

Elinsiirteen hyljinnästä on ilmoitettu PD-1-estäjiä saaneilla potilailla markkinoille saattamisen jälkeen. Toripalimabihoito voi suurentaa elinsiirteen hyljinnän riskiä elinsiirron saaneilla henkilöillä. Toripalimabihoidosta saatava hyöty vs. mahdollinen elinsiirteen hyljinnän riski on huomioitava tällaisten potilaiden kohdalla.

Kuolemaan johtavia ja muita vakavia komplikaatioita voi ilmetä potilailla, jotka ovat saaneet allogeenisen kantasolusiirron ennen PD-1/PD-L1-reitin salpaavien vasta-aineiden saamista tai sen jälkeen. Siirteisiin liittyviä haittavaikutuksia ovat muun muassa käänteishyljintäsairaus, akuutti käänteishyljintäsairaus, krooninen käänteishyljintäsairaus, maksan veno-okklusiivinen tauti kevytesihoidon jälkeen sekä steroidihoitoa vaativa kuumeoireyhtymä ilman tunnistettua infektion aiheuttajaa. Näitä komplikaatioita voi ilmetä silloinkin, jos potilas on saanut niiden estämiseen tarkoitettua hoitoa PD-1/PD-L1-estäjien ja allogeenisen kantasolusiirron välissä. Potilasta on tarkkailtava siirteeseen liittyvien komplikaatioiden varalta ja mahdollisiin komplikaatioihin on puututtava viipymättä. PD-1/PD-L1-reitin salpaavien vasta-aineiden käytön hyötyjä ja riskejä on punnittava ennen allogeenista kantasolusiirtoa tai sen jälkeen.

Infuusioreaktiot

Toripalimabi voi aiheuttaa vaikeita ja mahdollisesti hengenvaarallisia infuusioreaktioita (ks. kohta 4.8). Potilasta on tarkkailtava infuusioreaktioon viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Toripalimabihoitoon on tehtävä muutoksia ja potilaalle on annettava kliinisesti tarkoituksenmukaista tukihoitoa (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla ilmenee infuusioreaktioita, esilääkitystä kuumetta alentavilla lääkkeillä ja antihistamiineilla voidaan harkita myöhempien infuusioreaktioiden riskin pienentämiseksi.

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

Toripalimabilla tehtyihin kliinisiin lääketutkimuksiin ei otettu mukaan seuraavanlaisia potilaita: potilaat, joilla on aktiivisia infektioita (akuutti tuberkuloosi, hepatiitti B tai C tai HIV-tartunta), immuunipuutteiset potilaat (systeeminen kortikosteroidiannos vähintään 10 mg/vrk prednisonilla tai vastaavalla kahden viikon sisällä satunnaistamisesta), potilaat, joilla on aktiivisia ja systeemisiä autoimmuunisairauksia (poikkeuksena hoitotasapainossa oleva kilpirauhasen vajaatoiminta tai diabetes mellitus), potilaat, joilla on aktiivisia tai hoitamattomia keskushermoston etäpesäkkeitä, potilaat, joiden ECOG-luokitus on 2 tai korkeampi ja potilaat, joilla on aiemmin ollut interstitiaalinen keuhkosairaus. Valmisteen käytöstä on vain vähän tietoa vaikeaa munuaisten vajaatoiminta tai keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Koska toripalimabin käytöstä näille potilasryhmille ei ole tietoja, sen käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja käytön on perustuttava mahdollisten hyötyjen ja riskien potilaskohtaiseen huolelliseen arviointiin.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi annos tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Toripalimabin eliminaatioreitti on katabolinen, joten metabolisia yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei ole odotettavissa. Toripalimabi ei ole sytokromi P450:n eikä vaikuttavan aineen kuljettajan substraatti. Toripalimabi ei ole sytokiini eikä todennäköisesti sytokiinimodulaattori. Toripalimabin ja pienimolekyylisten vaikuttavien aineiden farmakokineettiset yhteisvaikutukset eivät myöskään ole todennäköisiä. Vasta-aineiden kohdalla ei ole näyttöä yhteisvaikutuksesta, joka tapahtuu lysosomien hajottamistoiminnasta aiheutuvan ei-spesifisen puhdistuman välityksellä.

Ennen toripalimabihoidon aloittamista on vältettävä systeemisten kortikosteroidien tai immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä, sillä ne voivat häiritä toripalimabin farmakodynaamista aktiivisuutta ja tehoa. Systeemisiä kortikosteroideja tai immunosuppressiivisia lääkkeitä voidaan kuitenkin käyttää toripalimabihoidon aloittamisen jälkeen immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitamiseksi (ks. kohta 4.4.). Kortikosteroideja voidaan myös antaa esilääkityksenä silloin, kun toripalimabia käytetään yhdessä kemoterapian kanssa, antiemeettisenä profylaksina ja/tai lievittämään kemoterapiaan liittyviä haittavaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää toripalimabihoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen toripalimabiannoksen jälkeen.

Raskaus

Toripalimabin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Toripalimabia ei ole tutkittu eläinkokeissa. Eläinkokeissa on kuitenkin osoitettu, että PD-1/PD-L1-reitin esto voi suurentaa kehittyvään sikiöön kohdistuvan immuunivälitteisen hyljinnän riskiä ja johtaa sikiökuolemaan (ks. kohta 5.3). Ihmisen immunoglobuliinin G4 (IgG4) tiedetään läpäisevän istukkaesteen, joten toripalimabi saattaa siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. Toripalimabia saa antaa raskaana oleville naisille tai naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, paitsi jos odotettavissa olevat hyödyt katsotaan mahdollista riskiä suuremmiksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö toripalimabi ihmisillä äidinmaitoon. Vasta-aineiden (mukaan lukien IgG4) tiedetään erittyvän ihmisillä äidinmaitoon, minkä vuoksi imetettävään vastasyntyneeseen/vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai lopetetaanko toripalimabihoito tai jätetäänkö se aloittamatta ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Jos nainen haluaa käyttää toripalimabia, häntä on neuvottava olemaan imettämättä toripalimabihoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen toripalimabiannoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Toripalimabin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Toripalimabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimauksesta ja väsymyksestä on ilmoitettu joillakin potilailla toripalimabin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.8.).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Toripalimabi yhdistelmähoitona platinaa sisältävän kemoterapian kanssa (ks. kohta 4.2)

Toripalimabin turvallisuutta yhdistelmähoitona platinaa sisältävän kemoterapian kanssa on tutkittu 403:lla nenänielukarsinoomaa tai ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavalla potilaalla, jotka saivat 240 mg:aa toripalimabia kolmen viikon välein JUPITER-02- tai JUPITER-06-tutkimuksessa. Kyseisten potilaiden hoidon mediaanikesto oli 6,5 kuukautta (vaihteluväli 1 päivä – 2,1 vuotta). Alla sekä Taulukossa 2 mainitut esiintymistiheydet perustuvat kaikkiin ilmoitettuihin lääkkeen haittavaikutuksiin tutkijan arvioimasta syy-yhteydestä riippumatta. Tässä potilasryhmässä yleisimmät haittavaikutukset olivat anemia (44,9 %), leukopenia (41,7 %), neutropenia (39,0 %), trombosytopenia (30,3 %), pahoinvointi (29,8 %), oksentelu (27,3 %), vähentynyt ruokahalu (23,8 %), ihottuma

(23,8 %), väsymys (23,6 %), poikkeavat maksa-arvot (22,3 %), kilpirauhasen vajaatoiminta (18,4 %), ummetus (16,6 %), neuropatia (15,1 %), koliitti (14,1 %), kuume (13,6 %), yskä (11,4 %), kutina (11,4 %), vähentynyt kreatiniinin poistuma munuaisten kautta (11,2 %) ja hyponatremia (10,2 %). Vaikeusasteen 3–5 haittavaikutusten esiintymistiheydet nenänielukarsinoomaa sairastavilla potilailla olivat 81,5 %, kun toripalimabia annettiin yhdistelmähoitona ja 83,9 %, kun kemoterapiaa annettiin monoterapiana, ja ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla 24,9 %, kun toripalimabia annettiin yhdistelmähoitona, ja 13,6 %, kun kemoterapiaa annettiin monoterapiana.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 esitetään haittavaikutukset, joita on havaittu kliinisissä tutkimuksissa monoterapiana annetun toripalimabin tai kemoterapian kanssa yhdistelmähoitona annetun toripalimabin yhteydessä. Haittavaikutukset luokitellaan elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on lueteltu kussakin yleisyysryhmässä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen.

Taulukko 2 sisältää ainoastaan hoitoon liittyvät lääkkeen haittavaikutukset. Kliinisistä tutkimuksista saadut haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kaikista syistä johtuvien haittavaikutusten esiintymistiheyksiin, joissa osalla tietyn haittavaikutuksen tapahtumista saattaa olla muita syitä kuin lääkevalmiste, kuten itse sairaus, muut lääkkeet tai lääkkeeseen liittymättömät syyt. Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset luetaan elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan.

Turvallisuustiedot perustuvat 1 514:ään toripalimabille altistuneeseen potilaaseen (joista 1 100 altistuivat toripalimabille monoterapiana ja 514 potilasta yhdistelmähoidolle kemoterapian kanssa), joiden toripalimabialtistuksen keston keskiarvo oli 7,0 kuukautta (vaihteluväli 0,03–35,9 kuukautta) ja altistuksen mediaanikesto oli 3,7 kuukautta (kvartiiliväli 8,7 kuukautta) viidessätoista vaiheen I, II tai III kliinisessä tutkimuksessa. Kohdassa 5.1 esitetään merkittävimpien kliinisten tutkimusten osallistujien demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaispiirteet.

Kun toripalimabia annetaan yhdessä kemoterapian kanssa, tutustu muiden yhdistelmähoidon komponenttien valmisteyhteenvetoihin ennen hoidon aloittamista.

Taulukko 2: Haittavaikutukset toripalimabia saaneilla potilailla

Infektiot	
Hyvin yleinen	Ylähengitystieinfektio
Yleinen	Keuhkokuume, virtsatietulehdus, infektio (sijainnin tai patogeenin suhteen määrittämätön), korvatulehdukset ¹ , hampaisiin ja suun pehmytkudoksiin liittyvät infektiot ² , herpes simplex- / herpes zoster -infektio
Melko harvinainen	Sidekalvotulehdus, ientulehdus, ihon ja ihonalaiskudoksen infektiot ³ , ihon infektiot, bakteremia, varvastulehdus, kynsivallintulehdus/kynsisilsa, osteomyeliitti, keuhkotuberkuloosi
Harvinainen	Divertikuliitti, hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen, lihaksen absessi, urosepsis
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Yleinen	Kasvainkipu
Melko harvinainen	Kasvaimen verenvuoto, kasvaimen repeäminen
Harvinainen	Myelodysplastinen oireyhtymä
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Anemia, leukopenia, neutropenia, trombosytopenia
Yleinen	Leukosytoosi, neutrofilia, lymfopenia
Melko harvinainen	Koagulopatia, luuytimen vajaatoiminta, myelosuppressio
Harvinainen	Eosinopenia, pansytopenia

Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Yliherkkyys/seerumitauti
Umpieritys	
Hyvin yleinen	Kilpirauhasen vajaatoiminta
Yleinen	Kilpirauhasen liikatoiminta
Melko harvinainen	Kilpirauhastulehdus, lisämunaisten vajaatoiminta / vähentynyt kortisoli, kilpirauhasen sairaus (pois lukien kilpirauhasen vajaatoiminta ja kilpirauhasen liikatoiminta), aivolisäkkeen tulehdus / tyhjän sellan oireyhtymä
Harvinainen	Lisäkilpirauhasen liikatoiminta, lisäkilpirauhasen vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Vähentynyt ruokahalu, hyponatremia, painon lasku, hypoproteinemia, hyperglykemia, hypokalemia, hyperurikemia/kihti
Yleinen	Hypokloremia, hypomagnesemia, hypokalsemia, hypofosfatemia, hyperkalemia, hyperkalsemia, hypoglykemia, kuivuminen
Melko harvinainen	Elektrolyyttitasapainon häiriö, hyperfosfatemia, hypernatremia, happo-emästatasapainohäiriö ⁴ , diabetes mellitus, aliravitsemus, hypovolemia
Harvinainen	Hypolipidemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Hypersomnia/insomnia
Melko harvinainen	Masennus/dysforia, ahdistuneisuus
Harvinainen	Mielenterveyshäiriö, tic-oireet
Hermosto	
Hyvin yleinen	neuropatia ⁵
Yleinen	Heitehuimaus, pääsärky, neurotoksisuus, dysgeusia
Melko harvinainen	Uneliaisuus, pyörtyminen, enkefalopatia, epilepsia, vapina, muistihäiriö, dysartria, hermoston sairaus, puhehäiriö
Harvinainen	Tarkkaavuushäiriö, kallonsisäinen verenvuoto, paraplegia
Silmät	
Yleinen	Näön sumentuminen
Melko harvinainen	Silmätulehdus ⁶ , silmien liikehäiriö, staasipapilla
Harvinainen	Blefarokalaasi, Posner-Schlossmanin oireyhtymä, kaukotaittoisuus, verkkokalvoverenvuoto
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen	Korvasairaus ⁷
Melko harvinainen	Huimaus, kuurous
Sydän	
Hyvin yleinen	Rytmihäiriö ⁸
Melko harvinainen	Perikardiumeffuusio, sydämen vajaatoiminta / sydämen toimintahäiriö, sydänlihastulehdus / immuunivälitteinen sydänlihastulehdus, sydänlihaksen vaurio / sydänlihaksen iskemia, epä mukava tunne sydämessä
Harvinainen	Aorttaläpän sairaus, sydänsairaus
Verisuonisto	
Yleinen	Verenpainetauti, hypotensio / ortostaattinen hypotensio, embolia ja tromboosi
Melko harvinainen	Laskimotulehdus
Harvinainen	Aortan aneurysma, punastuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Yskä

Yleinen	Hengenahdistus, pneumoniitti / immuunivälitteinen keuhkosairaus / interstitiaalinen keuhkosairaus, ylähengitysteiden sairaudet ⁹ , veriyskä, nenäverenvuoto, pleuraeffuusio, hikka, äänihäiriö, allerginen nuha
Melko harvinainen	Nenän tukkoisuus, hengitysvajaus, bronkospasmi, onteloiden sairaus, aspiraatiokeuhkokuume, lisääntyneet yskökset, henkitorvi-ruokatorvifisteli
Harvinainen	Hydrothorax, keuhkopussitulehdus, äänihuulten paksuuntuminen
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi/dyspepsia/röyhtäily, oksentelu, ummetus / ulostamisen kivuliaisuus, koliitti/ripuli, vatsakipu
Yleinen	Suutulehdus, vatsan turpoaminen / ilmavaivat, suun kuivuus, nielemishäiriö, hammassärky, maha-suolikanavan verenvuoto, ruokatorven refluksisairaus / vatsan liikkahapaisuus
Melko harvinainen	Suolen tukkeutuminen / osittainen suolen tukkeutuminen, mahatulehdus, maha-suolitulehdus, ruokatorven tukkeuma, haimatulehdus, proktalgia, mahalaukun sairaus, mahahaava, maha-suolikanavan sairaus, mahalaukun laajentuma, mahalaukun fisteli, suun heikentynyt tunto
Harvinainen	Ulosteen impaktio, ruokatorven haavauma, haimasairaus, suoliston ilmakuplatauti, kielen turvotus, kielen värimuutokset
Maksa ja sappi	
Hyvin yleinen	Hyperbilirubinemia/keltaisuus
Yleinen	Maksatulehdus ¹⁰ , suurentunut kokonaissappihapojen määrä
Melko harvinainen	Maksakipu, sappirakkotulehdus, rasvamaksa
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen	Ihottuma ¹¹ , kutina
Yleinen	Alopecia, vitiligo, pigmenttihäiriö
Melko harvinainen	Yöhikoilu, ihosairaus, ihon kesiminen, hyperhidroosi, ihon kuivuus, ihohaavauma, hiusten värin muutokset, psoriasis, valoherkkyysreaktio, ihon hyperpigmentaatio
Harvinainen	Dermatomyosiitti, leukodermia, neurodermatiitti, kynnen irtoaminen, ihon kipu, pannikuliitti, pemfigus, vanhuuden purppura, teleangiektasia
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Tuki- ja liikuntaelinkipu
Yleinen	Lihasteikkous, niveltulehdus / nivelen liikeradan rajoittuminen / periartriitti
Melko harvinainen	Spasmit, välilevyn pullistuma, lihastulehdus
Harvinainen	Raajan patti
Munuaiset ja virtsatiet	
Hyvin yleinen	Proteinuria, hematuria
Yleinen	Munuaisvamma/nefropatia
Melko harvinainen	Tiheävirtsaus, hydronefroosi, munuaisaltaan laajentuma, megaureter
Harvinainen	Ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus, hydroureter, immuunivälitteinen munuaissairaus
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu, rintarauhaskipu, sukupuolielinten turvotus, kivespussin turvotus
Harvinainen	Hypomenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, epäsäännölliset kuukautiset, eturauhasen kalkkeutuminen, emättimen ja ulkosynnyttimien tulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Väsymys, kuume, kipu ¹²
Yleinen	Turvotus, influenssan kaltainen tauti, kasvojen turvotus, vilunväristykset, silmän sairaus ¹³
Melko harvinainen	Kasvojen kipu, turvotus, lämpöintoleranssi, janoisuus

Harvinainen	Antopaikan reaktiot, hyperplasia, lääkinnällisestä laitteesta johtuva kipu, eritteen vuoto
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Poikkeavat maksa-arvot, poikkeavat kilpirauhasarvot, kohonneet tai pienentyneet veren rasva-arvot, poikkeava virtsakoelöydös ¹⁴
Yleinen	Vähentynyt kreatiniinin poistuma munuaisten kautta, vähentynyt veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus / suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, suurentunut veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus, suurentunut amylaasipitoisuus, poikkeava lymfosyyttien määrä / poikkeava monosyyttien määrä, suurentunut veren alkalinen fosfataasipitoisuus, suurentunut veren ureapitoisuus, painon nousu, suurentunut lipaasipitoisuus, sydänsähkökäyrän poikkeava tulos, suurentunut C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus, positiivinen ulosteen piilevän veren testitulos, sydämen ja verisuonten toimintakokeen poikkeava tulos ¹⁵
Melko harvinainen	Suurentunut verihutalemäärä, positiivinen kilpirauhasen vasta-aine, poikkeava eosinofiilimäärä, suurentunut veren prolaktiinipitoisuus, suurentunut veren testosteronipitoisuus, suurentunut veren follikkeliä stimuloivan hormonin pitoisuus, suurentunut veren luteinisoivan hormonin pitoisuus, virtsanerityksen väheneminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Melko harvinainen	Infuusioreaktio, ruhjevamma/lihasvamma, kylkiluun murtuma

Seuraavat termit edustavat joukkoa toisiinsa liittyviä tapahtumia, jotka kuvaavat tiettyä sairautta eivätkä yksittäistä tapahtumaa.

¹ Korvatulehdukset sisältävät kartiolisäkkeen tulehduksen, tärykalvon tulehduksen ja välikorvan tulehduksen

² Hampaisiin ja suun pehmytkudoksiin liittyvät infektiot sisältävät suun kandidiaasin, perikoronitiitin ja paradontiitin.

³ Ihon ja ihonalaiskudoksen infektiot sisältävät selluliitin, follikuliitin ja ihonalaisen paiseen.

⁴ Happonemästäsapainohäiriö sisältää metabolisen asidoosin, metabolisen alkaloosin ja aineenvaihdunnan häiriön.

⁵ Neuropatia sisältää tunnon menetyksen, hajuaistittomuuden, formikaation, ihon heikkotuntoisuuden, Lhermittin merkin, hermovamman, perifeerisen neuropatian, ihon tuntohäiriön, hajuharhan, motorisen ääreishermostautuksen, sensorisen ääreishermostautuksen, peroneuspareesin, kielihalvauksen, kuudennen aivohermon häiriön, kuudennen aivohermon vamman ja äänihuulihalvauksen.

⁶ Silmätulehdus sisältää silmätulehduksen, värikalvotulehduksen, sarveiskalvotulehduksen ja suonikalvoston tulehduksen.

⁷ Korvasairaus sisältää korvakivun, korvatorven sairauden, huonokuuloisuuden, välikorvatulehduksen, otorrean ja tinnituksen.

⁸ Perustuu tavanomaiseen konsultaatioon, pitää sisällään bradykardiat ja takykardiat.

⁹ Ylähengitysteiden sairaudet sisältävät nenäkatarrin, nielun kuivuuden, kurkunpään turvotuksen, kurkunpään kivun, nenän tukkoisuuden, nenäkivun, vuotavan nenän ja ärtyneen nielun.

¹⁰ Maksatulehdus sisältää lääkkeen aiheuttaman maksavaurion, maksan vajaatoiminnan, poikkeavan maksan toiminnan ja immuunivälitteisen maksatulehduksen.

¹¹ Ihottuma sisältää dermatiitin, aknea muistuttavan ihottuman, allergisen ihottuman, lääkeihottuman, ekseeman, eryteeman, monimuotoisen punavihoittuman, käsi-ihottuman, käsi-jalkaoireyhtymän, papulan, ihottuman, erytematoottisen ihottuman, yleistyneen ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman, papulaarisen ihottuman, kutiavan ihottuman, märkivän ihottuman, rakkulaisen ihottuman, läiskät iholla ja nokkosihottuman.

¹² Kipu sisältää epämiellyttävän tunteen rinnassa, rintakivun, silmäkivun, imusolmukekivun, sydämeen liittymättömän rintakivun ja kivun.

¹³ Silmän sairaus sisältää kaihin, kahtena näkemisen, silmien kuivuuden, silmien kutinan ja silmien turvotuksen.

¹⁴ Poikkeava virtsalöydös sisältää bilirubiinin esiintymisen virtsassa, kiteiden esiintymisen virtsassa, glukoosin esiintymisen virtsassa, suurentuneen virtsan ureapitoisuuden, virtsan lieriöt, lieriöiden esiintymisen virtsassa, virtsan sakkaisuuden, suurentuneen virtsan bilirubiinipitoisuuden, ketoaineiden esiintymisen virtsassa, suurentuneen virtsan urobilinoogeenipitoisuuden ja positiivisen virtsan valkosolutestin.

¹⁵ Sydämen ja verisuonten toimintakokeen poikkeava tulos sisältää suurentuneen kreatiinifosfokinaasin MB:n arvon, suurentuneen B-tyypin natriureettisen peptidin pitoisuuden ja suurentuneen troponiinipitoisuuden.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavien immuunivälitteisten haittavaikutusten tiedot perustuvat 403 potilaaseen, jotka saivat 240 mg toripalimabia kolmen viikon välein yhdistelmähoitona platinaa ja gemsitabiinia sisältävän

kemoterapian kanssa (n = 146) tai yhdistelmähoitona sispplatiinin ja paklitakselin kanssa (n = 257). Näiden haittavaikutusten hoitosuosituksia on kuvattu kohdissa 4.2 ja 4.4.

Immuunivälitteiset haittavaikutukset (ks. kohta 4.4.)

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Immuunivälitteistä pneumoniittia esiintyi 3,2 %:lla (13/403) potilaista, jotka saivat toripalimabia JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa. Joukossa oli kaksi (0,5 %) asteen 3 ja seitsemän (1,7 %) asteen 2 haittavaikutusta. Mediaaniaika pneumoniitin ilmaantumiseen oli 5,4 kuukautta (vaihteluväli 1,3–16,6 kuukautta). Mediaanikesto oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli 0,8–20,9 kuukautta). Kortikosteroideja annettiin 69,2 %:lle (9/13) potilaista. Toripalimabihoito lopetettiin pysyvästi kolmella (0,7 %) ja keskeytettiin viidellä (1,2 %) potilaalla. Immuunivälitteinen pneumoniitti meni ohi 31,0 %:lla (4/13) potilaista.

Immuunivälitteinen koliitti

Immuunivälitteistä koliittia esiintyi 0,7 %:lla (3/403) potilaista, jotka saivat toripalimabia JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa. Joukossa oli kaksi (0,5 %) asteen 3 ja yksi (0,2 %) asteen 2 haittavaikutusta. Mediaaniaika koliitin ilmaantumiseen oli 3,7 kuukautta (vaihteluväli 1,5–5,1 kuukautta). Mediaanikesto oli 1,3 kuukautta (vaihteluväli 1,3–1,3 kuukautta). Kortikosteroideja annettiin 66,7 %:lle (2/3) näistä potilaista. Toripalimabihoito lopetettiin pysyvästi kahdella (0,5 %:n) ja keskeytettiin yhdellä (0,2 %:n) potilaalla. Immuunivälitteinen koliitti meni ohi 33 %:lla (1/3) näistä potilaista.

Maksatoksisuus ja immuunivälitteinen maksatulehdus

Immuunivälitteistä maksatulehdusta esiintyi 2,0 %:lla (8/403) potilaista, jotka saivat toripalimabia JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa. Joukossa oli kaksi (0,5 %) asteen 4 ja viisi (1,2 %) asteen 3 haittavaikutusta ja yksi (0,2 %) asteen 2 haittavaikutus. Mediaaniaika maksatulehduksen ilmaantumiseen oli 4,0 kuukautta (vaihteluväli 0,7–22,7 kuukautta). Mediaanikesto oli 0,6 kuukautta (vaihteluväli 0,4–3,2 kuukautta). Kortikosteroideja annettiin seitsemälle potilaalle kahdeksasta (87,5 %). Toripalimabihoito lopetettiin pysyvästi viidellä (1,2 %) ja keskeytettiin kahdella (0,5 %) potilaalla. Immuunivälitteinen maksatulehdus meni ohi 87,5 %:lla (7/8) näistä potilaista.

Immuunivälitteiset umpierityshäiriöt

Immuunivälitteistä lisämunaisten vajaatoimintaa esiintyi 0,2 %:lla (1/403) potilaista, jotka saivat toripalimabia JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa. Haittavaikutuksista yksi (0,2 %) oli asteen 3 haittavaikutus. Aika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 2,0 kuukautta. Tälle potilaalle annettiin kortikosteroideja. Toripalimabihoito lopetettiin pysyvästi.

Kilpirauhastulehdusta esiintyi 2,0 %:lla (8/403) potilaista, jotka saivat toripalimabia JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa. Joukossa oli neljä (1,0 %) asteen 2 ja neljä (1,0 %) asteen 1 haittavaikutusta. Mediaaniaika kilpirauhastulehduksen ilmaantumiseen oli 5,9 kuukautta (vaihteluväli 0,7–13,5 kuukautta). Mediaanikesto oli 11,7 kuukautta (vaihteluväli 7,4–17,8 kuukautta). Kortikosteroidihoitoa tarvittiin yhdellä potilaalla kahdeksasta (12,5 %) ja hormonikorvaushoitoa viidellä potilaalla kahdeksasta (62,5 %). Hoito lopetettiin pysyvästi yhdellä potilaalla 403:sta (0,2 %) ja annostelu keskeytettiin yhdellä potilaalla 403:sta (0,2 %). Kilpirauhastulehdus meni ohi 12,5 %:lla (1/8) näistä potilaista.

Kilpirauhasen liikatoimintaa esiintyi 2,0 %:lla (8/403) potilaista, jotka saivat toripalimabia JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa. Kaikki haittavaikutukset olivat asteen 1 haittavaikutuksia. Mediaaniaika kilpirauhasen liikatoiminnan ilmaantumiseen oli 6,5 kuukautta (vaihteluväli 1,5–12,5 kuukautta). Mediaanikesto oli 1,4 kuukautta (vaihteluväli 0,7–3,7 kuukautta).

Kilpirauhasen vajaatoimintaa esiintyi 17,1 %:lla (69/403) potilaista, jotka saivat toripalimabia JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa. Joukossa oli 46 asteen 2 (11,4 %) ja 23 asteen 1 (5,7 %) haittavaikutusta. Mediaaniaika kilpirauhasen vajaatoiminnan ilmaantumiseen oli 5,9 kuukautta (vaihteluväli 1,2–20,7 kuukautta). Mediaanikesto oli 3,2 kuukautta (vaihteluväli 0,4–30,6 kuukautta). Kilpirauhashormonin korvaushoitoa tarvittiin 72,5 %:lla (50/69) potilaista. Kortikosteroideja annettiin

yhdelle potilaalle 69:stä (1,4 %). Toripalimabihoitoa ei lopetettu kokonaan yhdelläkään potilaalla, ja hoito keskeytettiin 1,2 %:lla (5/403) potilaista.

Diabetes mellitusta esiintyi 0,2 %:lla (1/403) potilaista, jotka saivat toripalimabia JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa. Joukossa oli yksi (0,2 %) asteen 3 haittavaikutus eikä yhtään asteen 2 haittavaikutusta. Aika diabetes mellituksen ilmaantumiseen oli 0,7 kuukautta. Potilas ei saanut kortikosteroidihoitoa, vaan häntä hoidettiin insuliinilla. Potilaan toripalimabihoitoa ei lopetettu kokonaan tai keskeytetty.

Aivolisäkkeen tulehdusta esiintyi 0,2 %:lla (1/403) potilaista, jotka saivat toripalimabia JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa. Joukossa oli yksi (0,2 %) asteen 2 haittavaikutus. Mediaaniaika aivolisäkkeen tulehduksen ilmaantumiseen oli 23,7 kuukautta. Potilaalle annettiin kortikosteroideja, ja hänen toripalimabihoitoaan ei lopetettu kokonaan eikä keskeytetty.

Immuunivälitteiset ihoon liittyvät haittavaikutukset

Immuunivälitteisiä ihoon liittyviä haittavaikutuksia esiintyi 9,4 %:lla (38/403) potilaista, jotka saivat toripalimabia JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa. Joukossa oli 12 (3,0 %) asteen 3 ja kahdeksan (2,0 %) asteen 2 haittavaikutusta. Mediaaniaika immuunivälitteisten ihoon liittyvien haittavaikutusten ilmaantumiseen oli 1,0 kuukautta (vaihteluväli 0,1–23,1 kuukautta). Mediaanikesto oli 1,2 kuukautta (vaihteluväli 0,1–13,1 kuukautta). Immuunivälitteisiä ihoon liittyviä haittavaikutuksia sairastavista potilaista 18,4 % (7/38) tarvitsi systeemistä kortikosteroidihoitoa. Immuunivälitteisten ihoon liittyvien haittavaikutusten takia toripalimabihoito lopetettiin pysyvästi tai keskeytettiin 1,5 %:lla (6) potilaista. Immuunivälitteiset ihoon liittyvät haittavaikutukset menivät ohi 73,7 %:lla (28/38) näistä potilaista.

Immuunivälitteinen sydänlihastulehdus

Immuunivälitteistä sydänlihastulehdusta esiintyi 0,7 %:lla (3/403) potilaista, jotka saivat toripalimabia JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa. Joukossa oli kaksi (0,5 %) asteen 4 ja yksi (0,2 %) asteen 3 haittavaikutusta. Mediaaniaika immuunivälitteisen sydänlihastulehduksen ilmaantumiseen oli 1,7 kuukautta (vaihteluväli 1,4–4,1 kuukautta). Mediaanikesto oli 1,3 kuukautta (vaihteluväli 1,0–1,6 kuukautta). Kaikki kolme immuunivälitteistä sydänlihastulehdusta sairastanutta potilasta saivat kortikosteroideja. Kahden potilaan toripalimabihoito lopetettiin pysyvästi ja yhdenkään potilaan annostusta ei keskeytetty. Immuunivälitteinen sydänlihastulehdus meni ohi 33,3 %:lla (1/3) näistä potilaista.

Immuunivälitteinen lihastulehdus

Immuunivälitteistä lihastulehdusta esiintyi 0,5 %:lla (2/403) potilaista, jotka saivat toripalimabia JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa. Joukossa oli kaksi (0,5 %) asteen 3 haittavaikutusta eikä yhtään asteen 2 haittavaikutusta. Mediaaniaika immuunivälitteisen lihastulehduksen ilmaantumiseen oli 2,5 kuukautta (vaihteluväli 1,2–3,9 kuukautta). Kaksi immuunivälitteistä sydänlihastulehdusta sairastanutta potilasta sai kortikosteroideja, ja molempien toripalimabihoito lopetettiin pysyvästi.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

Immuunivälitteistä munuaistulehdusta esiintyi 0,2 %:lla (1/403) potilaista, jotka saivat toripalimabia JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa. Mediaaniaika immuunivälitteisen munuaistulehduksen ilmaantumiseen oli 18,2 kuukautta ja kesto 3,3 kuukautta. Immuunivälitteistä munuaistulehdusta (vaikeusaste 4) sairastanut potilas tarvitsi systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja toripalimabihoito lopetettiin munuaistulehduksen vuoksi. Munuaistulehdus meni ohi tällä potilaalla.

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

Immuunivälitteistä virtsarakkotulehdusta esiintyi 0,5 %:lla (2/403) potilaista, jotka saivat toripalimabia JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa. Joukossa oli yksi vaikeusasteen 3 (0,2 %) ja yksi vaikeusasteen 1 (0,2 %) haittavaikutus. Mediaaniaika immuunivälitteisen virtsarakkotulehduksen ilmaantumiseen oli 5,0 kuukautta (vaihteluväli 3,4–6,6 kuukautta). Kortikosteroidihoitoa tarvittiin yhdellä vaikeusasteen 3 virtsarakkotulehdusta sairastaneella potilaalla, jonka toripalimabihoito lisäksi lopetettiin pysyvästi. Annostusta ei keskeytetty toisella potilaalla.

Immuunivälitteinen virtsarakkotulehdus meni ohi ainoalla potilaalla, jonka virtsarakkotulehduksen vaikeusaste oli 3 ja joka sai kortikosteroidihoitoa.

Infuusioreaktiot

Infuusioreaktioita esiintyi 11 potilaalla (2,7 %) 403 potilaasta, jotka saivat toripalimabia yhdistelmähoitona platinaa sisältävän kemoterapian kanssa JUPITER-02- tai JUPITER-06- tutkimuksessa. Joukossa oli asteen 4 (0,2 %), asteen 3 (0,2 %) ja asteen 2 (0,5 %) haittavaikutuksia.

Kaiken kaikkiaan infuusioreaktioita esiintyi 28 potilaalla (1,8 %) 1 514:stä toripalimabia saaneesta potilaasta. Joukossa oli vaikeusasteen 4 (0,07 %) ja vaikeusasteen 3 (0,13 %) reaktioita. Toripalimabihoito lopetettiin pysyvästi kolmella (0,2 %) potilaalla infuusioreaktion takia. Infuusioreaktion tavallisia oireita ovat muun muassa kuume, vilunväristykset, ihottuma, kutina, pahoinvointi ja hypotensio.

Immunogeenisuus

Muiden terapeuttisten proteiinien tavoin tämä valmiste voi olla immunogeeninen. Potilailla, jotka saivat toripalimabia, hoidon aikana ilmaantuneita toripalimabin vasta-aineita todettiin 8,7 %:lla (128/1479) testatuista arvioitavissa olleista potilaista. Toripalimabin vastaisten vasta-aineiden muodostumisen kliinisesti merkittävistä vaikutuksista toripalimabin farmakokinetiikkaan ei ollut näyttöä. Kaikissa tutkimuksissa mediaaniaika lääkemolekyylin vastaisten vasta-aineiden ilmaantumiseen oli 46 päivää (vaihteluväli 14–506 päivää). Potilaita ei ole tarpeeksi, jotta lääkemolekyylin vastaisten vasta-aineiden vaikutusta tehoon voitaisiin arvioida.

Iäkkäät

Kliinisissä tutkimuksissa toripalimabia yhdistelmähoitona platinapohjaisen kemoterapian kanssa saaneista 403 potilaasta 73,2 % (295/403) oli alle 65-vuotiaita ja 26,8 % (108/403) vähintään 65-vuotiaita.

Turvallisuudessa ei yleisesti havaittu eroja vähintään 65-vuotiaiden ja sitä nuorempien toripalimabia saaneiden potilaiden välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luettellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa potilaan tilaa on tarkkailtava tarkoin haittavaikutuksiin viittaavien oireiden tai löydösten havaitsemiseksi, ja oireenmukainen hoito on aloitettava tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01FF13

Vaikutusmekanismi

Toripalimabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG4-luokan vasta-aine, joka sitoutuu PD-1-reseptoriin, estää sen interaktion PD-L1- ja PD-L2-ligandien kanssa ja vähentää immuunivasteen, mukaan lukien antituumorisen immuunivasteen, PD-1-reittivälitteistä estymistä. PD-1-ligandien (PD-L1 ja PD-L2) sitoutuminen T-solujen PD-1-reseptoriin estää T-solujen proliferaatiota, sytokiini tuotantoa ja sytotoksista aktiivisuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nenäielukarsinooma

Toripalimabin tehoa yhdistelmähoitona sisplatiinin ja gemitabiinin kanssa tutkittiin JUPITER-02-tutkimuksessa, joka oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimuksessa oli mukana 289 potilasta, joilla oli metastaattinen tai uusiutunut ja paikallisesti edennyt parantaviin hoitoihin soveltumaton nenäielukarsinooma, ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä kemoterapiaa uusiutuneen tai metastaattisen taudin hoitoon. Parantavassa tarkoituksessa annetun hoidon jälkeen uusiutunutta nenäielukarsinoomaa sairastavien potilaiden viimeisen sädehoito- tai kemoterapia-annoksen ja taudin uusiutumisen välissä tuli olla kulunut vähintään 6 kuukautta. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli autoimmuunisairaus (poikkeuksena kilpirauhasen vajaatoiminta ja tyyppin 1 diabetes) eikä potilaita, jotka tarvitsivat systeemistä immunosuppressiivista lääkitystä.

Satunnaistaminen ositettiin ECOG PS -pisteiden (0 vs. 1) ja levinneisyysasteen (uusiutunut vs. metastaattinen) mukaisesti tutkimuksen mukaanottovaiheessa. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan yhtä seuraavista hoidoista:

- toripalimabi 240 mg suonensisäisesti 1. päivänä yhdessä sisplatiinin 80 mg/m² kanssa 1. päivänä sekä gemitabiinin 1 000 mg/m² kanssa 1. ja 8. päivänä kolmen viikon välein enintään 6 syklin ajan, ja sen jälkeen toripalimabi 240 mg kolmen viikon välein, tai
- lumevalmiste suonensisäisesti 1. päivänä yhdessä sisplatiinin 80 mg/m² kanssa 1. päivänä sekä gemitabiinin 1 000 mg/m² kanssa 1. ja 8. päivänä kolmen viikon välein enintään 6 syklin ajan, ja sen jälkeen lumevalmiste kolmen viikon välein.

Toripalimabi- tai lumehoitoa jatkettiin

RECIST v1.1 -kriteerien mukaiseen taudin etenemiseen asti (alla mainittua poikkeusta lukuun ottamatta), kunnes ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai enintään kahden vuoden ajan. Toripalimabin antaminen kuvantamistutkimuksissa osoitetun taudin etenemisen jälkeen sallittiin, jos tutkijalääkäri katsoi hoidon hyödyttävän potilasta. Kasvaimen tila arvioitiin 6 viikon välein ensimmäisten 12 kuukauden aikana ja sen jälkeen 9 viikon välein. Pääasiallinen tehoa mittaava lopputulosmuuttuja oli riippumattoman arviointitoimikunnan (BIRC) arvioima elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) RECIST v1.1. -kriteerien mukaisesti.

Tutkimuspopulaation tiedot olivat: mediaani-ikä 48 vuotta (vaihteluväli 19–72), 4,8 % vähintään 65-vuotiaita, 83 % miehiä, 100 % aasialaisia ja ECOG PS -pistemäärä 0 (57 %) tai 1 (43 %). Noin 86 %:lla tutkimuspopulaatiosta oli metastaattinen tauti satunnaistamisvaiheessa.

Nenäielukarsinooman histologisista alatyypeistä 98 % oli ei-keratinisoivia, 1 % keratinisoivia levyepiteelikarsinomia ja 1 % luokittelemattomia nenäielukarsinomia / muita alatyyppejä. Suurimmalla osalla (63 %) potilaista seerumin Epstein-Barrin viruskuorma oli $\geq 2\ 000$ U/ml.

Tutkimus osoitti BIRC:n arvioiman etenemättömyysajan ja objektiivisen kokonaiselinajan parantuneen tilastollisesti merkitsevästi potilailla, jotka satunnaistettiin saamaan toripalimabia yhdistelmähoitona sisplatiinin/gemitabiinin kanssa verrattuna sisplatiinin ja gemitabiiniin yhdistelmähoitoon lumevalmisteen kanssa.

Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista on esitetty jäljempänä Taulukossa 3, Kuvassa 1 ja Kuvassa 2.

Taulukko 3: JUPITER-02-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtumat¹	Toripalimabi +sisplatiini/ gemitabiini N = 146	Lumevalmiste +sisplatiini/ gemitabiini N = 143
BIRC:n arvioima taudin etenemättömyysaika (PFS)		
PFS-tapahtumien määrä (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
Mediaani-PFS, kk (95 %:n CI)	21,4 (11,7, NE)	8,2 (7,0; 9,8)

Päätetapahtumat¹	Toripalimabi +sisplatiini/ gemitabiini N = 146	Lumevalmiste +sisplatiini/ gemitabiini N = 143
Riskitiheyssuhde (95 %:n CI) ²	0,52 (0,37; 0,73)	
Nimellinen p-arvo ³	< 0,0001	
Kokonaiselinaika (OS)		
Kuolemantapausten määrä (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Mediaani-OS, kk (95 %:n CI)	NE (38,7, NE)	33,7 (27,0; 44,2)
Riskitiheyssuhde (95 %:n CI) ²	0,63 (0,45; 0,89)	
p-arvo ³	0,0083	

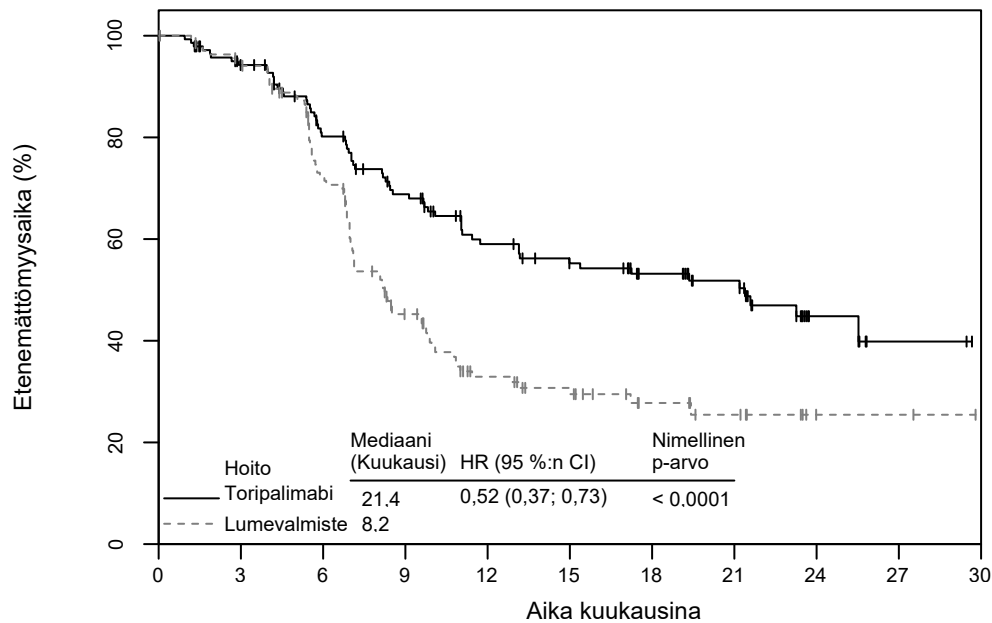
¹PFS:n lopullinen analyysi perustui 8.6.2021 mennessä kerättyihin tietoihin, ja OS:n lopullinen analyysi perustui 18.11.2022 mennessä kerättyihin tietoihin.

² Riskitiheyssuhde ja sen luottamusväli laskettiin ositetun Coxin verrannollisten riskitehyksien mallin mukaan.

³ Kaksisuuntainen p-arvo ositetun log rank -testin perusteella.

BIRC = riippumaton arviointitoimikunta; CI = luottamusväli; NE = ei arvioitavissa

Kuva 1: Kaplan–Meier-kuvaajat BIRC:n arvioimalle etenemättömyysajalle JUPITER-02-tutkimuksessa

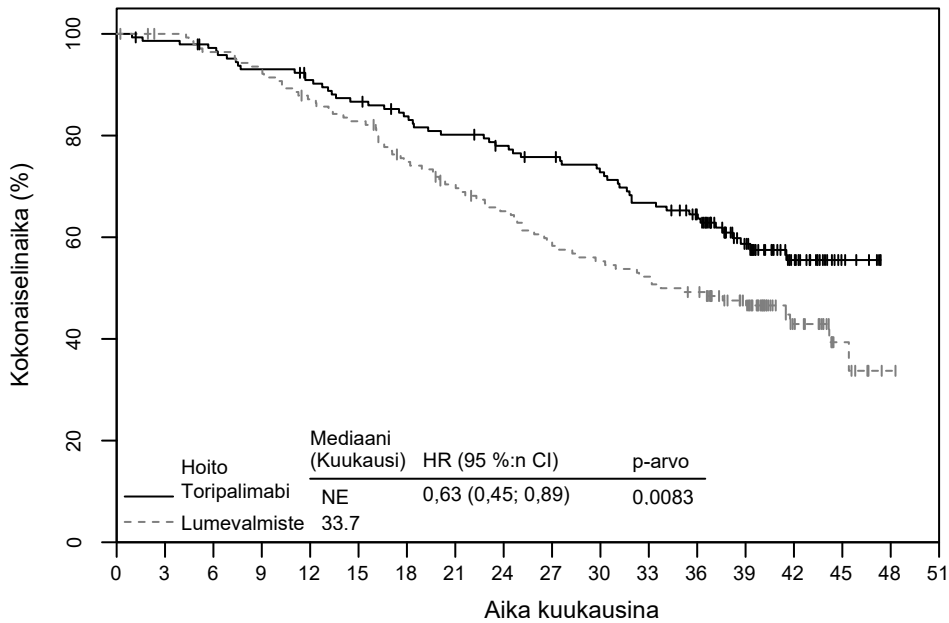


Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

Toripalimabi:	146	125	101	83	64	56	46	35	9	2	0
Lumevalmiste:	143	126	91	51	31	24	14	10	2	2	0

Tiedot kerätty ennen 8.6.2021

Kuva 2: Kaplan–Meier-kuvaajat kokonaiselinajalle JUPITER-02-tutkimuksessa



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

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

Tiedot kerätty ennen 18.11.2022

Etenemättömyysaika ja kokonaiselinaikaa koskevissa eksploratiivisissa alaryhmäanalyyseissä hoitovaikutukset olivat suuruusluokaltaan samankaltaisia potilaiden alaryhmissä perustuen PD-L1:n ilmentymiseen tai Epstein-Barrin viruskuormaan.

Iäkkäät potilaat

Potilaista pieni osa (4,8 %; 14/289) oli vähintään 65-vuotiaita. Tietoja ei ole riittävästi tätä populaatiota koskevien johtopäätösten tekemiseen.

Ruokatorven levyepiteelikarsinooma

Toripalimabin tehoa yhdistelmähoitona paklitakselin ja sisplatiinin kanssa tutkittiin JUPITER-06-tutkimuksessa, joka oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu yhdellä alueella toteutettu monikeskustutkimus. Tutkimuksessa oli mukana 514 potilasta, joilla oli metastaattinen tai uusiutunut paikallisesti edennyt ruokatorven levyepiteelikarsinooma, ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä kemoterapiaa uusiutuneen tai metastaattisen taudin hoitoon. Parantavassa tarkoituksessa annetun hoidon jälkeen uusiutunutta ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden viimeisen adjuvanttihoito-, neoadjuvanttikemoterapia-, sädehoito- tai kemosädehoitoannoksen ja taudin uusiutumisen välillä tuli olla kulunut vähintään 6 kuukautta tai viimeisen adjuvanttikemoterapian/kemosädehoidon yhteydessä annetun paklitakseli ja sisplatiini -annoksen välillä tuli olla kulunut vähintään 12 kuukautta. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli autoimmuunisairaus (poikkeuksena kilpirauhasen vajaatoiminta ja tyyppi 1 diabetes) eikä potilaita, jotka tarvitsivat systeemistä immunosuppressiivista lääkitystä.

Satunnaistaminen ositettiin ECOG PS -pisteiden (0 vs. 1) ja aiemman sädehoidon (kyllä vs. ei) mukaisesti. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan yhtä seuraavista hoidoista:

- toripalimabi 240 mg suonensisäisesti yhdessä suonensisäisesti annetun paklitakselin 175 mg/m² sekä suonensisäisesti annetun sisplatiinin 75 mg/m² kanssa 1. päivänä kolmen viikon välein 4–6 syklin ajan, ja sen jälkeen toripalimabi 240 mg kolmen viikon välein, tai
- lumevalmiste suonensisäisesti yhdessä suonensisäisesti annetun paklitakselin 175 mg/m² sekä suonensisäisesti annetun sisplatiinin 75 mg/m² kanssa 1. päivänä kolmen viikon välein 4–6 syklin ajan, ja sen jälkeen lumevalmiste kolmen viikon välein.

Toripalimabi- tai lumehoitoa jatkettiin RECIST v1.1 -kriteerien mukaiseen taudin etenemiseen asti, kunnes ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä (alla mainittua poikkeusta lukuun ottamatta), tai enintään kahden vuoden ajan. Kasvaimen tila arvioitiin 6 viikon välein ensimmäisten 12 kuukauden aikana ja sen jälkeen 9 viikon välein. Yhdistetyt ensisijaiset päätetapahtumat olivat riippumattoman arviointitoimikunnan (BIRC) arvioimat taudin etenemättömyysaika (PFS) RECIST v1.1. -kriteerien mukaisesti sekä kokonaiselinaika.

Tutkimuspopulaation tiedot olivat: mediaani-ikä 63 vuotta (vaihteluväli 20–75), 38 % vähintään 65-vuotiaita, 85 % miehiä, 100 % aasialaisia ja ECOG PS -pistemäärä 0 (26 %) tai 1 (74 %). Potilaista 79 %:lla oli metastasoitunut tauti tutkimuksen mukaanottovaiheessa.

BIRC:n määrittämän etenemättömyysajan lopullisen analyysin tulokset osoittivat etenemättömyysajan parantuneen tilastollisesti merkitsevästi. Kokonaiselinaikaa koskevien tietojen lopullisen analyysin kohdalla (tietojen keruu päättynyt 23.2.2023) kokonaiselinajan havaittiin paranevan tasaisesti tutkimuksessa (HR 0,72; 95 %:n CI 0,58–0,88).

Yhteenveto kokonaiselinajan ja BIRC:n määrittelemän etenemättömyysajan tehoa koskevista tuloksista on esitetty jäljempänä Taulukossa 4, Kuvassa 3 ja Kuvassa 4.

Taulukko 4: JUPITER-06-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

	Toripalimabi + paklitakseli/sisplatiini N = 257	Lumevalmiste + paklitakseli/sisplatiini N = 257
Kokonaiselinaika (OS)¹		
OS-tapahtumien määrä (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
Mediaani-OS, kk (95 %:n CI)	17,7 (14,6; 20,8)	12,9 (11,6; 14,1)
Riskitiheyssuhde (95 %:n CI) ²	0,72 (0,58; 0,88)	
p-arvo ³	0,0016	
BIRC:n arvioima taudin etenemättömyysaika (PFS)⁴		
PFS-tapahtumien määrä (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
Mediaani-PFS, kk (95 %:n CI)	5,7 (5,6; 7,0)	5,5 (5,2; 5,6)
Riskitiheyssuhde ² (95 %:n CI)	0,58 (0,46; 0,74)	
p-arvo ³	< 0,0001	

¹ Tietojen keruu kokonaiselinaikaa koskevia lopullisia analyysejä varten päättyi 23.2.2023.

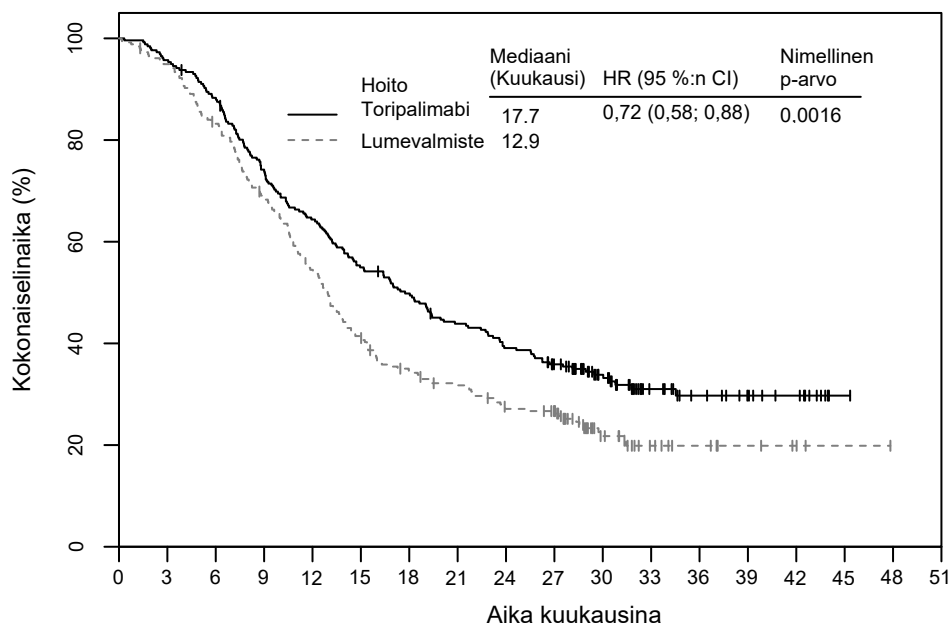
² Riskitiheyssuhde ja sen luottamusväli laskettiin ositetun Coxin verrannollisten riskitehyksien mallin mukaan.

³ Kaksisuuntainen p-arvo ositetun log rank -testin perusteella.

⁴ Tietojen keruu etenemättömyysaikaa koskevia lopullisia analyysejä varten päättyi 22.3.2021.

BIRC = riippumaton arviointitoimikunta; CI = luottamusväli; NE = ei arvioitavissa

Kuva 3: Kaplan–Meier-kuvaajat kokonaiselinajalle JUPITER-06-tutkimuksessa

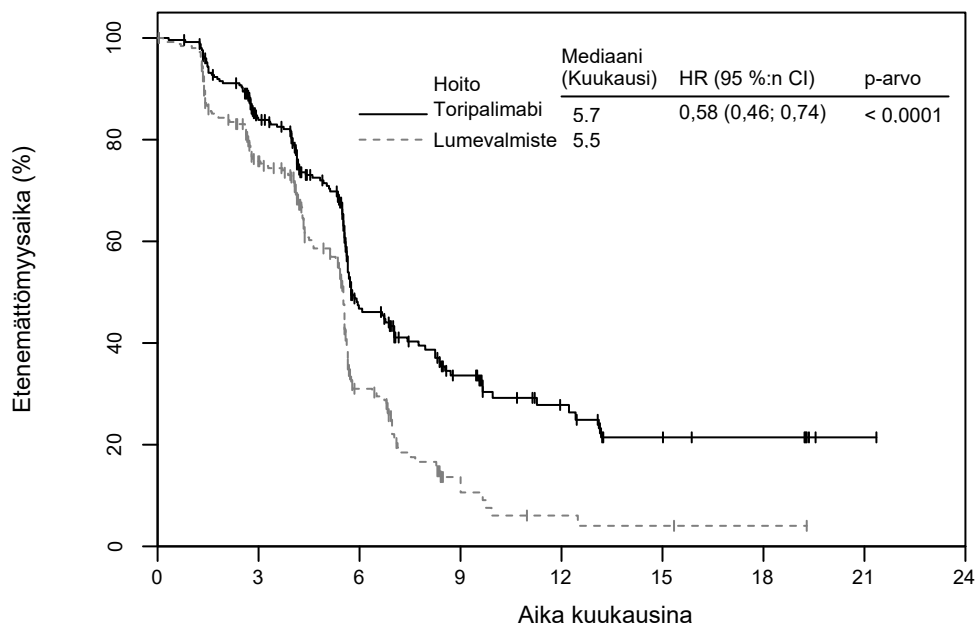


Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

Toripalimabi:	257	246	226	189	164	140	126	110	98	85	53	28	20	15	11	1	0
Lumevalmiste:	257	243	212	175	138	104	85	76	63	58	27	13	8	5	3	1	0

Tiedot kerätty ennen 23.2.2023

Kuva 4: Kaplan–Meier-kuvaajat BIRC:n arvioimalle etenemättömyysajalle JUPITER-06-tutkimuksessa



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

Toripalimabi:	257	189	70	36	19	9	7	1	0
Lumevalmiste:	257	170	42	9	3	2	1	0	

Tiedot kerätty ennen 22.3.2021

Teho ja PD-L1-status

Taudin etenemättömyysaika ja kokonaiselinaika koskevista eksploratiivisista alaryhmäanalyysissä hoitovaikutukset vaikuttivat suuruusluokaltaan samankaltaisilta potilaiden alaryhmissä perustuen PD-L1:n ilmentymiseen.

Läkkäät potilaat

Tutkimuksessa oli mukana 195 (38 %) vähintään 65-vuotiasta potilasta. Tehossa ei yleisesti havaittu eroja vähintään 65-vuotiaiden ja sitä nuorempien toripalimabia yhdistelmähoitona paklitakselin/sisplatiinin kanssa saaneiden potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset LOQTORZI-valmisteen käytöstä kaikkien pahanlaatuisten kasvainten luokan sairauksien (keskushermostoa, hematopoeettista kudosta, imukudosta ja melanoomaa lukuun ottamatta) hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Toripalimabin farmakokinetiikkaa tutkittiin populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä, joihin sisältyi tiedot 574 potilaasta, viidestä kliinisestä tutkimuksesta ja erilaisista kiinteistä kasvaimista. Potilaiden annostus oli kiinteä (80–480 mg kahden tai kolmen viikon välein) tai painoon perustuva (vaihteluväli 1–10 mg/kg kahden viikon välein), ja mukana oli 92 nenänielukarsinoomaa sairastanutta ja 236 ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastanutta potilasta, jotka saivat toripalimabia 240 mg:n annoksina 3 viikon välein JUPITER-02- ja JUPITER-06-tutkimuksissa.

Toripalimabin farmakokineettiset parametrit esitetään geometrisenä keskiarvona (variaatiokerroin [CV] %), ellei muuta ole mainittu.

Imeytyminen

Toripalimabi annetaan laskimoon, joten sen hyötyosuus on täydellinen.

Jakautuminen

Toripalimabi jakautuu ensisijaisesti plasmaan, ja sen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa on noin 3,8 litraa (CV = 27,4 %).

Biotransformaatio

Erityisiä metaboliatutkimuksia ei ole tehty. Monoklonaalisena vasta-aineena toripalimabin odotetaan metaboloituvan pieniksi peptideiksi, aminohapoiksi ja pieniksi hiilihydraateiksi katabolisten reittien tai reseptorivälitteisen endosytoosin kautta. Hajoamistuotteet eliminoituvat erittymällä munuaisten kautta tai palautuvat ravintoainevarastoon aiheuttamatta biologisia vaikutuksia.

Eliminaatio

Toripalimabin farmakokinetiikka noudatti kaksitilamallia, jota kuvaa ajan suhteen muuttuva puhdistuma. Puhdistuman keskiarvo oli 12,01 ml/h (CV = 27 %) ensimmäisen annoksen jälkeen ja 8,49 ml/h (CV = 24,4 %) vakaassa tilassa. Terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo (CV%) on 14 päivää (32,5 %) vakaassa tilassa, kun toripalimabin annostusohjelma on 240 mg kolmen viikon välein.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Huippupitoisuuteen (C_{max}) perustuva toripalimabialtistus suureni suoraan suhteessa annokseen, kun annostus oli 80–480 mg kahden viikon välein. Vakaan tilan geometrisen keskimääräisen jäännöspitoisuuden (C_{min}) arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä mallissa olevan 26,3 µg/ml potilailla, joiden annosohjelma on 240 mg kolmen viikon välein. C_{min} -pitoisuuden kumuloitumissuhteen keskiarvo vakaassa tilassa on 2,7-kertainen verrattuna C_{min} -pitoisuuteen ensimmäisen annoksen jälkeen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Toripalimabin tehoa koskevat altistumisen ja vasteen väliset suhteet ovat olennaisin osin tasaiset nenänielukarsinooman hoidossa JUPITER-02-tutkimuksessa sekä ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa JUPITER-06-tutkimuksessa saavutetuilla altistumistasoilla. Toripalimabin turvallisuutta koskevissa altistumisen ja vasteen välisissä suhteissa ilmeni negatiivisia (käänteisiä) suhteita saavutetuilla altistumistasoilla, mikä on kuitenkin todennäköisesti toripalimabin kumuloitumista heijastava artefakti.

PD-1-ligandin odotettu täydellinen reseptorien miehitys immuunisoluissa saavutettiin keskimääräisen pohjapitoisuuden alittavilla altistumistasoilla ensimmäisen annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa annoksella 240 mg kolmen viikon välein.

Erityisryhmät

Toripalimabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja iän (vaihteluväli 19–85 vuotta), painon (vaihteluväli 39–164 kg), sukupuolen, samanaikaisen kemoterapian, lievän tai keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan, lievän maksan vajaatoiminnan, kasvaintaakan ja primäärisyövän perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta toripalimabin poistumaan ja jakautumistilavuuteen arvioitiin arvioidun kreatiniinin poistuman perusteella populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä. Eroja poistumassa tai jakautumistilavuudessa ei havaittu potilailla, joilla oli lievä (CLcr 60–89 ml/min; n = 483) tai keskivaikea (CLcr 30–59 ml/min; n = 114) munuaisten vajaatoiminta eikä potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Vaikean (CLcr 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta toripalimabin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta toripalimabin poistumaan ja jakautumistilavuuteen arvioitiin populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä NCI:n (National Cancer Institute) CTCAE-luokituksen (Common Terminology Criteria for Adverse Events) perusteella. Eroja poistumassa tai jakautumistilavuudessa ei havaittu potilailla, joilla oli lievä (vaikeusaste 1, n = 166) maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini enintään 1,5 kertaa viitealueen ylärajaa korkeampi tai kokonaisbilirubiini viitealueen sisällä ja aspartaattiaminotransferaasi- [ASAT] tai alaniiniaminotransferaasiarvo [ALAT] > 1 ja ≤ 3 viitealueen ylärajaan verrattuna) verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimii normaalisti. Toripalimabin kliinisissä tutkimuksissa oli pieni määrä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (vaikeusaste 2, n = 1; kokonaisbilirubiini 1,5–3 kertaa viitealueen ylärajaa korkeampi ja mikä tahansa ASAT-arvo) sairastavia potilaita, eikä yhtään vaikeaa (vaikeusaste 3; kokonaisbilirubiini yli 3 kertaa viitealueen ylärajaa korkeampi ja mikä tahansa ASAT-arvo) maksan vajaatoimintaa sairastavaa potilasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toripalimabin mahdollisen karsinogeenisuuden tai genotoksisuuden arvioimiseksi ei ole tehty tutkimuksia.

Toripalimabin vaikutusta lisääntymiseen ja sikiön kehitykseen ei ole arvioitu eläimillä tehdyissä tutkimuksissa. PD-1/PD-L1-reitin keskeinen tehtävä on varmistaa raskauden jatkuvuus ylläpitämällä äidin immuunitoleranssia sikiötä kohtaan. PD-L1-signaalin eston on hiirimalleissa todettu huonontavan sikiön sietämistä ja lisäävän sikiökuolemia.

Toripalimabin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Kun jaavanmakakeja tutkittiin 4 viikkoa ja 26 viikkoa kestäneissä toistuvan altistuksen toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa, haitallisia tai ilmeisiä uros- ja naaraseläinten lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu. On kuitenkin todennäköistä, että kyseiset eläimet eivät olleet sukukypsä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti
Mannitoli
Polysorbaatti 80
Natriumkloridi
Natriumsitraattidihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta.

Laimennuksen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia, kun valmistetta säilytetään 2–8 °C:n tai 20–25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennustapa estä mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa suojassa valolta.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Valmiste toimitetaan neutraalissa tyyppin I borosilikaattilasista valmistetussa injektio pullossa, jossa on 20 mm:n irti napsautettava (flip-off) korkki (alumiinia) ja joka sisältää 6 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten.

Yksi kotelo sisältää yhden injektio pullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi saattaminen

- Tarkasta silmämääräisesti, että injektio pullossa ei ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Neste on kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta. Hävitä injektio pullo, jos liuoksessa näkyy hiukkasia.
- Laimenna LOQTORZI-valmiste ennen sen antamista laskimoon.
- Ota tarvittava määrä LOQTORZI-valmistetta ja injisoi hitaasti 100 ml:n tai 250 ml:n infuusiopussiin, joka sisältää 0,9-prosentista (9 mg/ml) NaCl-injektionestettä. Sekoita laimennettua liuosta kääntelemällä pussia varovasti ylösalaisin. Älä ravista. Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 1–3 mg/ml.

Anto

- Anna laimennettu liuos laskimoon infuusiopumppua käyttäen infuusiosuodattimen kautta (0,2 µm:n tai 0,22 µm:n huokoskoko).
- Ensimmäinen infuusio: infuusio aika vähintään 60 minuuttia.

- Myöhemmät infuusiot: jos ensimmäisen infuusion aikana ei ilmene infuusioreaktioita, myöhemmät infuusiot voidaan antaa 30 minuutin infuusioina.
- Valmistetta ei saa infusoida samaan aikaan muiden aineiden kanssa saman laskimoletkun kautta.
- Jos LOQTORZI-valmistetta annetaan samana päivänä kemoterapian kanssa, LOQTORZI tulee antaa ennen kemoterapiaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TMC Pharma (EU) Ltd
G24 A Arclabs Research And Innovation Centre
SETU West Campus
Carriganore
Waterford
X91 P20H
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1853/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa LOQTORZI on markkinoilla, kaikilla LOQTORZI-valmistetta todennäköisesti määrävillä ja käytävillä terveydenhuollon ammattilaisilla on pääsy potilaskorttiin tai potilaskortti toimitetaan heille.

Potilaskortissa on oltava seuraavat keskeiset viestit:

- LOQTORZI-hoito saattaa lisätä seuraavien haittavaikutusten riskiä:
 - Immuunivälitteinen pneumoniitti
 - Immuunivälitteinen koliitti
 - Immuunivälitteinen maksatulehdus
 - Immuunivälitteinen munuaistulehdus
 - Immuunivälitteiset umpierityshäiriöt
 - Immuunivälitteiset ihoon liittyvät haittavaikutukset
 - Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset
- Kuvaus turvallisuushuolen oireista ja merkeistä sekä milloin on hakeuduttava terveydenhuollon ammattilaisten hoitoon.
- LOQTORZI-valmistetta määränneen lääkärin yhteystiedot.
- Tieto siitä, että on tärkeää pitää potilaskortti aina mukana ja näyttää kortti kaikille potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, jos kyseessä ei ole lääkkeen määrääjä (esim. päivystyshenkilökunnalle).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LOQTORZI 240 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
toripalimabi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Jokainen millilitra konsentraattia sisältää 40 mg toripalimabia.
Yksi 6 ml:n injektiopullo sisältää 240 mg toripalimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappomonohydraatti, mannitoli, polysorbaatti 80, natriumkloridi,
natriumsitraattidihydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

240 mg/6 ml

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Katso laimennetun lääkkeen kesto aika pakkausselosteesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TMC Pharma (EU) Ltd
G24 A Arclabs Research And Innovation Centre
SETU West Campus
Carriganore
Waterford
X91 P20H
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1853/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LOQTORZI 240 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
toripalimabi
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Katso viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) pakkauksen merkinnöistä. Kirjaa päivämäärä ja aika, jolloin injektiopullo avattiin laimennusta varten.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

240 mg/6 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

LOQTORZI 240 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten toripalimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- On tärkeää, että pidät potilaskorttia mukana hoidon ajan.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä LOQTORZI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat LOQTORZI-valmistetta
3. Miten LOQTORZI-valmiste annetaan sinulle
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LOQTORZI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä LOQTORZI on ja mihin sitä käytetään

LOQTORZI sisältää vaikuttavana aineena toripalimabia, joka on monoklonaalinen vasta-aine eli tietynlainen valkuaisaine (proteiini), joka on kehitetty tunnistamaan tietyt kohteet elimistössä ja kiinnittymään niihin.

LOQTORZI-valmistetta käytetään aikuisilla hoitamaan:

- tietynlaista pään ja kaulan alueen syöpää, jonka nimi on nenänielusyöpä, joka saa alkunsa nielun yläosassa nenän ja korvien takana ja kallonpohjan lähellä. Sitä käytetään, kun syöpä on levinnyt muualle kehoon tai uusiutunut aiemman hoidon jälkeen eikä sitä voida poistaa leikkaamalla.
- tietynlaista ruokatorven syöpää, jota kutsutaan ruokatorven levyepiteelisyöväksi. Sitä käytetään, kun syöpää ei voida poistaa leikkaamalla, se on uusiutunut aiemman hoidon jälkeen tai se on levinnyt muualle kehoon.

LOQTORZI-valmiste annetaan yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa. On tärkeää, että luet myös näiden lääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää LOQTORZI-valmisteesta tai näistä muista lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

LOQTORZI-valmisteen vaikuttava aine toripalimabi toimii kiinnittymällä kohdeproteiiniin, jota kutsutaan PD-1-reseptoriksi (programmed death-1). PD-1 voi estää T-solujen (tietynlainen valkosolu, joka on osa elimistön luonnollista immuunijärjestelmää) toiminnan, jolloin immuunijärjestelmä ei voi taistella syöpää vastaan. Kiinnittymällä PD-1:een toripalimabi estää sitä toimimasta, jolloin PD-1 ei voi estää T-solujen toimintaa. Tämä auttaa lisäämään T-solujen aktiivisuutta syöpää vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat LOQTORZI-valmistetta

Sinulle ei saa antaa LOQTORZI-valmistetta

- jos olet allerginen toripalimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat LOQTORZI-valmistetta, jos

- sinulla on autoimmuunisairaus (tila, jossa elimistö hyökkää omia solujaan vastaan)
- sinulla on keuhkoihin tai hengitykseen liittyviä ongelmia (pneumoniitti)
- sinulle on kerrottu, että syöpä on levinnyt aivoihisi
- sinulla on aktiivinen viruksen aiheuttama maksatulehdus, kuten hepatiitti B (HBV) tai hepatiitti C (HCV)
- sinulla on tuberkuloosi
- sinulla on HIV-tartunta (human immunodeficiency virus, immuunikatovirus) tai AIDS (acquired immune deficiency syndrome, immuunikatotauti)
- sinulla on maksavaurio
- sinulla on munuaisvaurio
- sinulle on tehty elinsiirto tai luuydinsiirto (kantasolusiirto) luovutetuilla soluilla (allogeeninen kantasolusiirto)
- käytät tällä hetkellä puolustuskykyyn vaikuttavaa (immunosuppressiivista) lääkitystä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi kortikosteroidit, kuten prednisoni.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma siitä, kerro asiasta lääkärille ennen kuin saat

LOQTORZI-valmistetta.

Kun saat LOQTORZI-valmistetta, sinulla saattaa ilmetä joitain vakavia haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset voivat olla hengenvaarallisia ja niitä voi ilmetä milloin vain hoidon aikana ja jopa hoidon päättymisen jälkeen. Sinulla voi ilmetä useampi kuin yksi haittavaikutus samaan aikaan.

Jos sinulla ilmenee jokin seuraavista, soita lääkärille tai hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi:

- keuhkojen tulehdus (pneumoniitti), jonka oireita voivat olla muun muassa hengenahdistus, rintakipu ja yskiminen.
- paksusuolen tulehdus (koliitti), jonka oireita voivat olla muun muassa ripuli ja tavallista tiheämpi ulostamisen tarve, musta, tervamainen, tahmea uloste tai verinen tai limainen uloste, voimakas vatsakipu tai vatsan arkuus.
- maksatulehdus (hepatiitti), jonka oireita voivat olla muun muassa pahoinvointi ja oksentelu, ruokahaluttomuus, kipu vatsan oikealla puolella, ihon ja silmien keltaisuus, tumma virtsa tai tavallista herkemmin kehittyvät mustelmat ja verenvuoto.
- hormonirauhasten (erityisesti kilpirauhasen, aivolisäkkeen ja lisämunuaisten) tulehdus, jonka oireita voivat olla muun muassa nopea syke, painon lasku, lisääntynyt hikoilu, painon nousu, hiusten menetys, kylmyys, ummetus, matalampi ääni, lihassäryt, huimaus tai pyörtyminen, päänsäryt, jotka eivät mene ohi, tai epätavallinen päänsärky.
- tyypin 1 diabetes, mukaan lukien diabeettinen ketoasidoosi (happojen kertyminen elimistöön diabeteksen takia), jonka oireita voivat olla muun muassa lisääntynyt nälkä tai janoisuus, tiheämpi virtsaamisen tarve tai painon lasku, väsymys tai huonovointisuus, vatsakipu, nopea ja syvä hengitys, sekavuus, poikkeava unisuus, makealta tuoksuva hengitys, makea metallinen maku suussa tai virtsan tai hien poikkeava haju.
- munuaistulehdus (nefriitti), jonka oireita voivat olla muun muassa virtsan määrän ja värin muutokset.
- ihotulehdus, jonka oireita voivat olla muun muassa ihottuma, kutina, rakkulat, ihon kesiminen tai haavautuminen ja/tai haavaumat ihossa tai nenän, kurkun tai alapään limakalvoilla.
- sydänlihastulehdus (myokardiitti), jonka oireita voivat olla muun muassa hengenahdistus, epäsäännöllinen syke, väsymys tai rintakipu.
- lihastulehdus (myosiitti), jonka oireita voivat olla muun muassa lihaskipu tai lihasten heikkous.

- silmänvalkuaisen alla olevan suonikalvoston tulehdus (uveiitti), jonka oireita voivat olla muun muassa näön muutokset.
- haimatulehdus (pankreatiitti), jonka oireita voivat olla muun muassa vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu.
- virtsarakkotulehdus (kystiitti), jonka oireita voivat olla muun muassa kipu virtsatessa ja veri virtsassa.
- nivel-tulehdus (artriitti/nivelkipu), jonka oireita voivat olla muun muassa kipeät, punoittavat tai turvonneet nivelet tai nivelten pysyvät muutokset.
- infuusioreaktiot, jonka oireita voivat olla muun muassa kuume, vilunväristykset, kutina tai ihottuma, pahoinvointi ja matala verenpaine.
- ongelmat muissa kehon osissa (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset)

Lääkäri voi antaa sinulle muita lääkkeitä vaikeampien komplikaatioiden estoon ja oireiden hillitsemiseksi, siirtää seuraavaa LOQTORZI-annosta tai lopettaa LOQTORZI-hoidon. Huomaathan, että nämä merkit ja oireet voivat toisinaan ilmaantua viiveellä jopa viikkoja tai kuukausia viimeisen annoksen jälkeen. Lääkäri tarkistaa yleisen terveydentilasi ennen hoidon aloittamista. Käyt lisäksi verikokeissa hoidon aikana.

LOQTORZI-valmisteen käytön yhteydessä voi ilmetä siirretyn elimen (kuten munuais-, keuhko-, sydän- tai maksasiirteen) hyljintää elinsiirron saaneilla potilailla tai komplikaatioita, kuten käänteishyljintäsairaus, henkilöillä, joille on tehty luuydinsiirto (kantasolusiirto) luovutetuilla soluilla (allogeeninen kantasolusiirto). Nämä komplikaatiot voivat olla vaikeita ja johtaa kuolemaan. Niitä voi ilmetä, jos sinulle on tehty jokin tässä mainittu siirto aiemmin tai jos saat siirron tulevaisuudessa. Lääkäri kertoo sinulle näiden komplikaatioiden merkeistä ja oireista, joita voivat olla muun muassa ihottuma, maksan tulehdus, vatsakipu tai ripuli.

Lapset ja nuoret

LOQTORZI-valmistetta ei saa antaa lapsille ja alle 18-vuotiaalle nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja LOQTORZI

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos

- käytät puolustuskykyyn vaikuttavia (immunosuppressiivisia) lääkkeitä, kuten kortikosteroideja (esim. prednisonia). Tällaiset lääkkeet voivat vaikuttaa LOQTORZI-hoidon tehoon. Kun olet saanut LOQTORZI-valmistetta, lääkäri voi kuitenkin antaa sinulle kortikosteroideja LOQTORZI-valmisteen käytön yhteydessä mahdollisesti ilmenevien haittavaikutusten vähentämiseksi. Voit lisäksi saada kortikosteroideja ennen LOQTORZI-valmisteen saamista yhdessä kemoterapian kanssa pahoinvoinnin, oksentelun ja muiden kemoterapian haittavaikutusten estämiseksi ja/tai hoitamiseksi.
- parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Älä käytä muita lääkkeitä hoidon aikana keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Raskaus

- Sinulle ei saa antaa LOQTORZI-valmistetta, jos olet raskaana, ellei lääkäri nimenomaisesti suosittele käyttöä.
- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- LOQTORZI-valmisteella voi olla haitallisia vaikutuksia syntymättömään lapseen tai se voi johtaa syntymättömän lapsen kuolemaan.
- Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisy menetelmää LOQTORZI-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Imetys

- Jos imetät, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Et saa imettää LOQTORZI-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen LOQTORZI-annoksen jälkeen.
- Ei tiedetä, kulkeutuuko LOQTORZI rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

LOQTORZI-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajo- ja koneidenkäyttökykyyn, sillä huimaus ja väsymys ovat sen mahdollisia haittavaikutuksia. Älä aja tai käytä koneita, jos et ole täysin varma siitä, että voitisi on hyvä.

LOQTORZI sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Ennen kuin saat LOQTORZI-valmistetta, se kuitenkin sekoitetaan liuokseen, joka sisältää natriumia. Keskustele lääkärin kanssa, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

3. Miten LOQTORZI-valmiste annetaan

LOQTORZI annetaan sinulle sairaalassa tai klinikalla syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Suositteltu annos on 240 mg kolmen viikon välein. Lääkäri antaa lääkkeen sinulle infuusiona (tiputuksena) suoneen. Infuusio kestää noin 60 minuuttia ensimmäisellä kerralla. Myöhempien annosten kohdalla aikaa voidaan lyhentää noin 30 minuuttiin.

Lääkäri päättää, kuinka monta hoitokertaa tarvitset.

LOQTORZI-valmiste annetaan yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa. Saat ensin LOQTORZI-valmisteen ja sen jälkeen muut lääkkeet.

Jos unohdat LOQTORZI-valmisteen antokäynnin

Ota yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan välittömästi ja sovi uusi aika. On erittäin tärkeää, että sinulta ei jää tämän lääkkeen annosta saamatta.

Jos lopetat LOQTORZI-valmisteen käytön

Hoidon lopettaminen voi lopettaa lääkkeen vaikutuksen. Älä lopeta LOQTORZI-hoitoa, ellet ole keskustellut siitä lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Potilaskortti

Lääkäriltä saamassasi potilaskortissa on tärkeitä tämän pakkausselosteen sisältämiä tietoja. On tärkeää, että säilytät tämän potilaskortin ja näytät sen kumppanillesi tai hoitajille.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset, jotka voivat johtaa sairaalahoitoon tai kuolemaan, on lueteltu yleisyyssuokittain alla.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

- Keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- Ihotulehdus (immuunivälitteiset ihoreaktiot)
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Sydänlihastulehdus (myokardiitti)
- Lihastulehdus (myosiitti)
- Paksusuolen tulehdus (koliitti)
- Lisämunuaisten tulehdus (lisämunuaisten vajaatoiminta)
- Munuaistulehdus (nefriitti)
- Alentunut verihiutaleiden määrä (immuunivälitteinen trombosytopenia)

- Kilpirauhasen tulehdus (kilpirauhasen liikatoiminta / kilpirauhas-tulehdus)
- Kilpirauhasen tulehdus (kilpirauhasen vajaatoiminta)
- Insuliinia tuottavien solujen tulehdus (diabetes mellitus / hyperglykemia)
- Aivolisäkkeen tulehdus (hypofysiitti)
- Infuusioreaktiot

Harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta)

- Haimatulehdus (pankreatiitti)
- Virtsarakon tulehdus (kystiitti)
- Nivel-tulehdus (artriitti/nivelkipu)

Ongelmat muissa kehon osissa / Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset (yleisyyttä ei voida arvioida saatavilla olevien toripalimabien koskevien tietojen perusteella, mutta seuraavia on havaittu muiden tämän luokan lääkkeiden käytön yhteydessä)

- Aivotulehdus (enkefaliitti), jonka oireita voivat olla muun muassa sekavuus, kuume, muistiongelmat tai kouristuskohtaus.
- Myasteeninen oireyhtymä, eli tila, joka aiheuttaa lihasten heikkoutta ja lihasten nopeaa väsymistä.
- Hermotulehdus, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä: oireita voivat olla muun muassa käsivarsien ja jalkojen tai kasvojen lihasten heikkous, kahtena näkeminen ja käsien ja jalkaterien kihelmöinti.
- Rabdomyolyyysi, jonka oireita voivat olla muun muassa lihasten ja nivelten jäykkyys ja lihaskouristukset.
- Elinsiirteiden hyljintä
- Suonikalvoston tulehdus (uveiitti)

Jos havaitset mitään näistä vakavista haittavaikutuksista, hakeudu kiireellisesti lääkärin hoitoon tai ota välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.

Seuraavista haittavaikutuksista on ilmoitettu toripalimabilla tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- Vähentynyt ruokahalu
- Painon lasku
- Väsymys
- Kuume
- Yskä
- Vatsakipu
- Kipu
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Ripuli/koliitti (paksusuolen tulehdus)
- Ummetus
- Neuropatia (hermovaurio)
- Anemia (matala veren punasolujen määrä)
- Trombosytopenia (matala veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden määrä)
- Leukopenia (matala veren valkosolujen määrä)
- Neutropenia (matala veren neutrofiilien [valkosolutyypin] määrä)
- Ylähengitystieinfektio (nenän ja nielun infektio)
- Hyponatremia (matala veren natrium)
- Hypoproteinemian (matala veren proteiinipitoisuus)
- Hypokalemia (matala veren kaliumipitoisuus, joka voi aiheuttaa heikkoutta, lihaskrampeja, kihelmöintiä ja sydämen rytmihäiriöitä)
- Hyperglykemia (korkea veren glukoosipitoisuus)

- Hyperurikemia (korkea veren uraattipitoisuus; uraatti on aineenvaihdunnan sivutuote)
- Hyperbilirubinemia (korkea veren bilirubiinipitoisuus, joka voi aiheuttaa ihon ja silmien keltaisuutta; bilirubiini on veren punasolujen hajoamistuote)
- Proteinuria (liikaa proteiinia virtsassa)
- Hematuria (verta vitsassa)
- Ihottuma, mukaan lukien ihon tulehdus, kutina, rakkulat, kesiminen tai haavaumat, aknea muistuttavat iho-ongelmat
- Kutina
- Kipu
- Tuki- ja liikuntaelinten (lihasten ja luuston) kipu
- Kilpirauhasen vajaatoiminta (oireita voivat olla muun muassa väsymys, painon nousu ja ihon ja hiusten muutokset)
- Sydämen rytmihäiriö (poikkeava tai epäsäännöllinen syke)
- Poikkeavat maksa-arvot
- Poikkeavat kilpirauhasarvot
- Poikkeavat veren rasva-arvot
- Poikkeava virtsalöydös

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- Oksentelu, vatsan turvotus ja pingottaminen, refluksi, verta ulosteessa
- Hidastunut suolen sisällön liike tai suolitukos
- Haavaumat tai polttava tunne suussa, ikenissä, kurkussa tai ruokatorvessa, suun kuivuus, hammassärky
- Kilpirauhasen liikatoiminta
- Vilunväristykset, influenssan kaltainen tauti
- Kipu (lihaksissa, luissa, imusolmukkeissa, rinnassa)
- Silmän sairaus (kuiva tai kutiava silmä, kaihi)
- Munuaisvaurio
- Hengenahdistus, keuhkotulehdus, nestettä keuhkojen ympärillä, nenäverenvuoto, veriyskä, ylähengitysteiden tukkoisuus tai ärsytys
- Alentunut verihitaleiden määrä (herkemmin ilmaantuvat mustelmat tai verenvuoto)
- Nukkumisvaikeudet, mielialan muutos
- Yöhikoilu, lisääntynyt hikoilu
- Hermojen tulehdus, joka aiheuttaa tunnottomuutta, heikkoutta, kihelmöivää tai polttavaa kipua, päänsärkyä ja huimausta
- Keuhkoinfektio, virtsatie-tulehdus, infektio, korvatulehdukset, suun sienitulehdus, herpesvirusinfektio
- Läiskittäiset ihon värimuutokset (mukaan lukien ihon pigmentin katoaminen, vitiligo), hiusten menetys, kuiva iho, hiusten värin muutokset, lisääntynyt herkkyys auringonvalolle, ihon kesiminen tai haavaumat
- Lihashäikkous
- Maksatulehdus
- Matala tai korkea verenpaine, verihyytymät, syöpäkipu
- Korvan sairaus, korvakipu, korvien soiminen, kuulon heikkeneminen, näön sumentuminen
- Keuhkoinfektio, ylähengitystieinfektio, virtsatie-tulehdus

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

- Vatsatulehdus
- Haimatulehdus
- Tyypin 1 diabetes, mukaan lukien diabeettinen ketoasidoosi
- Lihaskipu
- Lämpöintoleranssi, janoisuus
- Hengitysvaikeudet, vinkuva hengitys, äänen käheys
- Onteloiden tukkoisuus, poikkeava puheääni

- Lääkkeen infusointiin liittyvät reaktiot
- Makuaistin muutokset, uneliaisuus, puhehäiriö
- Sidekalvotulehdus, ientulehdus, ihon ja ihonalaisen kudoksen infektiot
- Nivel tulehdus, välilevyn pullistuma, lihasspasmit
- Maksakipu, sappirakon tulehdus
- Lisämunaisten tuottamien hormonien vähentynyt erittyminen, aivojen pohjaosassa sijaitsevan aivolisäkkeen tulehdus, kilpirauhasen tulehdus
- Nesteen kertyminen sydämen ympärille; sydänlihaksen tulehdus; sydänlihaksen vaurio
- Kasvaimen verenvuoto, kasvaimen repeäminen
- Sukupuolielinten turvotus, kivespussin turvotus
- Silmätulehdus (joka aiheuttaa kipua ja punoitusta), vaikeudet liikuttaa silmiä koordinoitusti, näköhermon turvotus
- Allerginen reaktio

Harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta)

- Kaasu suoliston seinämässä, tuntopuutos suussa, turvonnut kieli tai kielen värimuutokset
- Keuhkoja peittävien kerrosten tulehdus; lisääntynyt yskösten määrä
- Äänihuulten paksuuntuminen
- Divertikuliitti
- Ihotulehdus (paksuuntunut ja joskus suomuinen ihomuutos; krooninen kutina tai suomumaisten kohtien muodostuminen, kipeä iho)
- Lihastulehdus, jonka ohella voi esiintyä lihaskipua tai lihasheikkoutta (myosiitti) ja johon voi liittyä ihottumaa (dermatomyosiitti)
- Ihonalaisrasvan tulehdus, mustelmat iholla
- Lisäkilpirauhasen liikatoiminta, aivolisäkkeen vajaatoiminta
- Raajahalvaus, keskittymisvaikeus
- Aortan pullistuma
- Poikkeavat kuukautiset
- Emätinvuoto tai ulkosynnyttimien kutina tai kipu
- Kuulon heikkeneminen, tasapaino-ongelmat
- Silmäluomien turvotus ja kutina, kaukonäköisyys
- Infektio

Ota välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos havaitset mitään edellä mainituista haittavaikutuksista.

Testitulosten muutokset

LOQTORZI voi yksinään tai toisten lääkkeiden kanssa käytettynä aiheuttaa muutoksia lääkärin määräämien testien tuloksissa. Näitä ovat muun muassa:

- Poikkeavat maksa-arvot (mukaan lukien seuraavien veren maksaentsyymien suurentuneet arvot: aspartaattiaminotransferaasi, alaniiniaminotransferaasi, glutamyyliaminiotransferaasi tai alkalinen fosfataasi)
- Poikkeavat munuaisarvot (suurentunut kreatiniiniin tai muiden aineenvaihduntatuotteiden, virtsahapon, urean määrä virtsassa, suurentunut proteiinin tai proteiinisolujen määrä virtsassa, poikkeava kuona-aineiden määrä virtsassa)
- Rasvoja pilkkovan entsyymin ja tärkkelystä pilkkovan entsyymin suurentunut pitoisuus
- Pienentynyt kaliumin, kalsiumin, natriumin, magnesiumin, kloridin, fosfaatin ja proteiinin määrä veressä
- Suurentunut kalsiumin, kaliumin, magnesiumin, natriumin, tai fosfaatin määrä veressä
- Suurentunut lihasentsyymien määrä veressä
- Poikkeavat kilpirauhasarvot, positiivinen kilpirauhasen vasta-ainelöydös; painon nousu
- Poikkeavat rasvat ja proteiini veressä
- Veren happo-emästasapainon muutokset
- Useamman kuin yhden verisolutyypin vähentynyt määrä (valkosolut, punasolut, verihiutaleet)

- Suurentunut valkosolujen (neutrofiilien) määrä; poikkeava eosinofiilien määrä, suurentunut verihiutaleiden määrä;
- Suurentuneet tai vähentyneet veren umpirauhasten hormonien pitoisuudet
- Poikkeava sydänlöödyös

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. LOQTORZI-valmisteen säilyttäminen

LOQTORZI annetaan sinulle sairaalassa tai klinikalla, ja terveydenhuollon ammattilaiset vastaavat sen säilytyksestä.

Jos saat LOQTORZI-valmistetta sisältävän kotelon, sinun on säilytettävä se seuraavien ohjeiden mukaisesti:

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2–8 °C:ssa). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa) enintään 8 tunnin ajan tai 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 24 tunnin ajan laimennusajankohdasta annon loppuun.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos siinä on näkyviä hiukkasia.
- Älä säilytä mahdollisesti käyttämättä jäänyttä lääkettä myöhempää käyttöä varten. Hävitä käyttämätön lääke tai jäte paikallisten vaatimusten mukaisesti. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä LOQTORZI sisältää

- Vaikuttava aine on toripalimabi.

Yksi 6 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 240 mg toripalimabia.

Jokainen millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 40 mg toripalimabia.

- Muut aineet ovat sitruunahappomonohydraatti, mannitoli, polysorbaatti 80, natriumkloridi, natriumsitraattidihydraatti (Kohta 2, ”LOQTORZI sisältää natriumia”) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

LOQTORZI on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, jossa ei käytännössä ole näkyviä hiukkasia.

Se on saatavilla koteloissa, jotka sisältävät yhden injektiopullon, joka sisältää 6 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten.

Myyntiluvan haltija

TMC Pharma (EU) Ltd

G24 A Arclabs Research And Innovation Centre
SETU West Campus
Carriganore
Waterford
X91 P20H Irlanti

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Käyttövalmiiksi saattaminen

- Tarkasta silmämääräisesti, että injektiopullossa ei ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Liuos on kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, väritöntä tai hieman kellertävää. Hävitä injektiopullo, jos liuoksessa näkyy hiukkasia.
- Laimenna LOQTORZI-valmiste ennen sen antamista laskimoon.
- Ota tarvittava määrä LOQTORZI-valmistetta ja injisoi hitaasti 100 ml:n tai 250 ml:n infuusiopussiin, joka sisältää 0,9-prosentista (9 mg/ml) NaCl-injektionestettä. Sekoita laimennettua liuosta kääntelemällä pussia varovasti ylösalaisin. Älä ravista. Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 1–3 mg/ml.

Anto

- Anna laimennettu liuos laskimoon infuusiopumppua käyttäen infuusiosuodattimen kautta (0,2 µm:n tai 0,22 µm:n huokoskoko).
- Ensimmäinen infuusio: infuusioaika vähintään 60 minuuttia.
- Myöhemmät infuusiot: jos ensimmäisen infuusion aikana ei ilmene infuusioreaktioita, myöhemmät infuusiot voidaan antaa 30 minuutin infuusioina.
- Valmistetta ei saa infusoida samaan aikaan muiden lääkkeiden kanssa saman laskimoletkun kautta.
- Jos LOQTORZI-valmistetta annetaan samana päivänä kemoterapian kanssa, LOQTORZI tulee antaa ennen kemoterapiaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.