

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

LOQTORZI 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 240 mg toripalimaba.

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 40 mg toripalimaba.

Toripalimab je humanizirano imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica od 6 ml sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija i 1,2 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina koja ne sadrži vidljive čestice. Koncentrat za otopinu ima pH od 5,5 do 6,5 i osmolalnost od 260 do 340 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

LOQTORZI je, u kombinaciji s cisplatinom i gemcitabinom, indiciran kao prva linija liječenja odraslih bolesnika s rekurentnim ili metastatskim nazofaringealnim karcinomom ili nazofaringealnim karcinomom koji nije pogodan za kirurško ili radioterapijsko liječenje.

LOQTORZI je, u kombinaciji s cisplatinom i paklitakselom, indiciran kao prva linija liječenja odraslih bolesnika s neresektabilnim, uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim planocelularnim karcinomom jednjaka.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju raka.

Doziranje

Preporučeni režim doziranja lijeka LOQTORZI je 240 mg svaka 3 tjedna intravenskom infuzijom u trajanju od 60 minuta kad se infuzija primjenjuje prvi put. Ako tijekom prve infuzije ne nastanu nikakve značajne reakcije povezane s infuzijom, sljedeće infuzije mogu biti primijenjene u trajanju od 30 minuta.

Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili tijekom maksimalno 24 mjeseca.

Prilagodbe doze

Preporučene prilagodbe doze radi liječenja nuspojava prikazane su u tablici 1.

Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge lijekove koji će se primjenjivati u kombinaciji s lijekom LOQTORZI.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe liječenja lijekom LOQTORZI

Nuspojava	Težina ¹	Prilagodba liječenja
Imunosno posredovane nuspojave		
Pneumonitis	2. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu. ²
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti primjenu.
Proljev/kolitis	2. ili 3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu. ²
	4. stupanj	Trajno prekinuti primjenu.
Hepatitis	povišenje aspartat aminotransferaze (AST) / alanin aminotransferaze (ALT) na više od 3 pa do 5 puta gornja granica normale (GGN) ili povišenje ukupnog bilirubina na više od 1,5 pa do 3 puta iznad GGN-a	Privremeno prekinuti primjenu. ²
	povišenje AST-a ili ALT-a na više od 5 puta GGN ili povišenje ukupnog bilirubina na više od 3 puta GGN	Trajno prekinuti primjenu.
Endokrinopatije	adrenalna insuficijencija ili hipofizitis 2. – 4. stupnja	Prekinuti primjenu dok se ne postigne klinički stabilno stanje uz hormonsku nadomjesnu terapiju. ²
	hipertireoza ili tireoiditis 3. ili 4. stupnja	Prekinuti primjenu dok se ne postigne klinički stabilno stanje uz odgovarajuće liječenje.
	šećerna bolest 3. – 4. stupnja	Prekinuti primjenu dok se ne postigne klinički stabilno stanje uz antihiperglikemijsku (inzulinsku) terapiju.
	hipotireoza 1. – 4. stupnja	Liječiti hormonskom nadomjesnom terapijom bez prekida primjene toripalimaba.
Nefritis s poremećenom bubrežnom funkcijom	povišenje kreatinina u krvi 2. – 3. stupnja	Privremeno prekinuti primjenu. ²
	povišenje kreatinina u krvi 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu.

Nuspojava	Težina ¹	Prilagodba liječenja
Imunosno posredovane nuspojave		
Eksfolijativna dermatološka stanja	sumnja na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ili reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS)	Privremeno prekinuti primjenu. ²
	potvrđen SJS, TEN ili DRESS	Trajno prekinuti primjenu.
Miokarditis	2., 3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti primjenu.
Miozitis	2. – 3. stupanj	Privremeno ili trajno prekinuti primjenu ovisno o težini. ²
	4. stupanj	Trajno prekinuti primjenu.
Druge nuspojave (uključujući, između ostaloga, neurološku toksičnost, pankreatitis, iritis, uveitis, imunosno posredovan cistitis i imunosno posredovan upalni artritis)	2. – 3. stupanj	Privremeno ili trajno prekinuti primjenu ovisno o vrsti i težini. ²
	4. stupanj	Trajno prekinuti primjenu.
Reakcije povezane s infuzijom		
Reakcije povezane s infuzijom	1. ili 2. stupanj	Prekinuti infuziju ili smanjiti brzinu.
	3. ili 4. stupanj	Zaustaviti infuziju. Trajno prekinuti primjenu.

¹ Na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verzija 5.0

² Nastaviti s primjenom lijeka LOQTORZI u bolesnika u kojih se nuspojava povukla na 0. – 1. stupanj nakon postupnog smanjenja doze kortikosteroida. Trajno prekinuti primjenu ako se ne smanji ispod 1. stupnja u roku od 12 tjedana od uvođenja steroida ili ako se doza prednizona ne može sniziti na 10 mg na dan ili manje (ili ekvivalent) u roku od 12 tjedana od uvođenja steroida ili zbog endokrinopatije koju se ne može klinički stabilizirati uz hormonsku nadomjesnu terapiju.

Kartica za bolesnika

Svi liječnici koji propisuju lijek LOQTORZI moraju upoznati bolesnike s karticom za bolesnika i objasniti im što da učine u slučaju da im se pojavi bilo koji simptom imunosno posredovane nuspojave. Liječnik će svakom bolesniku uručiti karticu za bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema dovoljno podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega da bi se mogle dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Nema dovoljno podataka o bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre da bi se mogle dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka LOQTORZI u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

LOQTORZI je samo za intravensku primjenu i mora se primijeniti infuzijom. Prvu infuziju treba primijeniti u trajanju od 60 minuta infuzijskom pumpom kroz linijski filter (veličine pora od 0,2 µm ili 0,22 µm). Ako tijekom prve infuzije nije bilo reakcija povezanih s infuzijom, sljedeće infuzije mogu biti primijenjene u trajanju od 30 minuta.

Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove kroz istu intravensku liniju.

Kad se primjenjuje istog dana kad i kemoterapija, lijek LOQTORZI treba primijeniti prije kemoterapije.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Imunosno posredovane nuspojave

U bolesnika liječenih protutijelima koja blokiraju signalni put proteina programirane stanične smrti 1 / liganda programirane stanične smrti 1 (engl. *programmed cell death protein-1 / programmed death-ligand 1*, PD-1/PD-L1), uključujući toripalimab, mogu nastati imunosno posredovane nuspojave, koje mogu biti teške ili smrtonosne. Iako imunosno posredovane nuspojave obično nastaju za vrijeme liječenja protutijelima koja blokiraju PD-1/PD-L1, simptomi se mogu manifestirati i nakon prestanka liječenja. Imunosno posredovane nuspojave mogu nastati u bilo kojem organu ili tkivu i mogu zahvatiti više od jednog organskog sustava istodobno. Važne imunosno posredovane nuspojave navedene u ovom dijelu ne obuhvaćaju sve moguće teške i smrtonosne imunosno posredovane reakcije.

Ključno je rano prepoznati i liječiti imunosno posredovane nuspojave kako bi primjena protutijela koja blokiraju PD-1/PD-L1 bila sigurna. Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog mogućih simptoma i znakova imunosno posredovanih nuspojava. Kliničko-biokemijske pokazatelje poput jetrenih enzima i kreatinina te funkciju štitnjače treba provjeriti na početku i periodično tijekom liječenja. U slučajevima kada se sumnja na imunosno posredovane nuspojave treba započeti s odgovarajućom dijagnostičkom obradom kako bi se isključili drugi uzroci, uključujući infekciju. Potrebno je odmah započeti s liječenjem, uključujući savjetovanje s odgovarajućim specijalistima.

Primjenu toripalimaba treba privremeno ili trajno prekinuti ovisno o vrsti i težini nuspojave (vidjeti dio 4.2). Ako liječenje toripalimabom treba privremeno ili trajno prekinuti, primijenite sistemsku kortikosteroidnu terapiju (od 1 do 2 mg/kg na dan prednizona ili ekvivalenta) do smanjenja težine nuspojave na 1. stupanj ili manje. Ako se sumnja na miokarditis, započnite s primjenom visokih doza steroida (npr. metilprednizolona u dozi od 1 g na dan, intravenski, tijekom 3 – 5 dana). Po smanjenju težine na 1. stupanj ili manje, započnite s postupnim smanjivanjem doze kortikosteroida. Razmotrite

primjenu drugih sistemskih imunosupresiva u bolesnika u kojih se imunosno posredovane nuspojave ne uspijevaju kontrolirati kortikosteroidnom terapijom. Za endokrinopatije treba uvesti hormonsku nadomjesnu terapiju kad je to opravdano.

Liječenje toripalimabom može ponovno započeti unutar 12 tjedana nakon zadnje doze toripalimaba ako se težina nuspojave smanji na ≤ 1 . stupanj, a doza kortikosteroida snižena je na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalent na dan.

Liječenje toripalimabom mora se trajno prekinuti zbog bilo koje imunosno posredovane nuspojave 3. stupnja koja se ponavlja i bilo koje imunosno posredovane nuspojave toksičnosti 4. stupnja, osim kad su u pitanju endokrinopatije koje se kontroliraju nadomjesnim hormonima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Smjernice za liječenje toksičnosti kod nuspojava koje ne zahtijevaju nužno primjenu sistemskih steroida (npr. endokrinopatije i kožne reakcije) obrazložene su u daljnjem tekstu.

Podaci iz opservacijskih ispitivanja upućuju na to da rizik od imunosno posredovanih nuspojava nakon terapije inhibitorom kontrolnih točaka imunosnog sustava može biti povećan u bolesnika s otprije postojećom autoimunom bolešću u usporedbi s rizikom u bolesnika bez otprije postojeće autoimunosne bolesti. Osim toga, razbuktavanja podležeće autoimunosne bolesti bila su česta, ali većina ih je bila blaga i mogla se kontrolirati.

Imunosno posredovan pneumonitis

Toripalimab može uzrokovati imunosno posredovan pneumonitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti zbog mogućih znakova i simptoma pneumonitisa. Suspekti pneumonitis treba potvrditi radiografskim snimanjem i isključiti druge uzroke. Bolesnicima treba prilagoditi liječenje toripalimabom i primijeniti kortikosteroide, kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2 i prethodno navedene upute za liječenje kortikosteroidima u dijelu 4.4).

Imunosno posredovan kolitis

Toripalimab može uzrokovati imunosno posredovan kolitis, koji se može očitovati proljevom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma kolitisa i prilagoditi im liječenje toripalimabom te primijeniti antidijaroike i kortikosteroide, kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2 i prethodno navedene upute za liječenje kortikosteroidima u dijelu 4.4). U slučaju kolitisa refraktornog na kortikosteroide, razmotrite ponavljanje infektološke dijagnostičke obrade kako bi se isključila druga etiologija. U bolesnika koji su primali druga protutijela koja blokiraju PD-1/PD-L1 i imali imunosno posredovan kolitis refraktoran na kortikosteroide zabilježena je infekcija citomegalovirusom (CMV) ili njegova reaktivacija.

Hepatotoksičnost i imunosno posredovan hepatitis

Toripalimab može uzrokovati imunosno posredovan hepatitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba periodično i prema indikaciji pratiti zbog mogućih promjena u funkciji jetre, na temelju kliničke procjene. Bolesnicima treba prilagoditi liječenje toripalimabom (vidjeti dio 4.2) i primijeniti kortikosteroide, kako je klinički indicirano (vidjeti prethodno navedene upute za liječenje kortikosteroidima u dijelu 4.4).

Imunosno posredovane endokrinopatije

Adrenalna insuficijencija

Toripalimab može uzrokovati primarnu ili sekundarnu adrenalnu insuficijenciju (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti zbog mogućih kliničkih znakova i simptoma adrenalne insuficijencije. U slučaju adrenalne insuficijencije 2. – 4. stupnja, primjenu toripalimaba treba privremeno prekinuti sve dok bolesnik ne postane klinički stabilan na fiziološkoj hormonskoj nadomjesnoj terapiji (vidjeti dio 4.2).

Hipofizitis

Toripalimab može izazvati imunosno posredovan hipofizitis (vidjeti dio 4.8). Hipofizitis se može očitovati akutnim simptomima povezanim s kompresivnim učinkom tumorske mase (engl. *mass*

effect), kao što su glavobolja, fotofobija ili ispadi vidnog polja. Hipofizitis može uzrokovati hipopituitarizam. Bolesnike treba pratiti zbog mogućih znakova i simptoma hipofizitisa. U slučaju hipofizitisa 2. – 4. stupnja, primjenu toripalimaba treba privremeno prekinuti sve dok bolesnik ne postane klinički stabilan na fiziološkoj hormonskoj nadomjesnoj terapiji (vidjeti dio 4.2).

Poremećaji štitnjače

Toripalimab može izazvati imunosno posredovane poremećaje štitnjače (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti zbog mogućih znakova i simptoma poremećaja štitnjače prije i periodično tijekom liječenja te ako je indicirano na temelju kliničke procjene.

Hipotireozu se može liječiti nadomjesnom terapijom bez prekida primjene toripalimaba i bez primjene kortikosteroida (vidjeti dio 4.2). Tireoiditis se može očitovati uz istodobno poremećenu funkciju štitnjače ili bez nje. Tireoiditis i hipertireoza mogu se liječiti simptomatski, što može uključivati supresiju štitnjače i/ili kortikosteroidnu terapiju za akutni tireoiditis. Primjenu toripalimaba treba privremeno prekinuti u slučaju tireoiditisa ili hipertireoze ≥ 3 . stupnja sve dok ne budu pod kontrolom uz terapiju lijekovima, a bolesnik klinički stabilan. Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave hipotireoze koja može uslijediti nakon hipertireoze ili tireoiditisa. Funkciju štitnjače i razinu hormona štitnjače treba pratiti kako bi se osigurala odgovarajuća nadoknada hormona.

Šećerna bolest tipa 1, koja se može očitovati dijabetičkom ketoacidozom

Toripalimab može izazvati imunosno posredovanu šećernu bolest tipa 1 (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti zbog moguće hiperglikemije ili drugih znakova i simptoma šećerne bolesti. Liječenje inzulinom treba započeti kod šećerne bolesti tipa 1 kako je klinički indicirano, a primjenu toripalimaba treba obustaviti u bolesnika s hiperglikemijom ≥ 3 . stupnja. Liječenje toripalimabom može se nastaviti kada šećerna bolest bude pod kontrolom uz terapiju lijekovima uključujući inzulinsku terapiju, a bolesnik klinički stabilan (vidjeti dio 4.2).

Imunosno posredovan nefritis

Toripalimab može uzrokovati imunosno posredovan nefritis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti zbog mogućih promjena u funkciji bubrega i isključiti druge uzroke poremećene bubrežne funkcije. Liječenje toripalimabom treba prilagoditi (vidjeti dio 4.2) i uvesti kortikosteroide kako je klinički indicirano (vidjeti prethodno navedene upute za liječenje kortikosteroidima u dijelu 4.4).

Imunosno posredovane kožne nuspojave

Toripalimab može uzrokovati imunosno posredovan osip ili dermatitis (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji primaju protutijela koja blokiraju PD-1/PD-L1 zabilježeni su ekfolijativni dermatitis, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Bolesnike treba pratiti zbog mogućih kožnih nuspojava i prilagoditi im liječenje toripalimabom (vidjeti dio 4.2) te primijeniti kortikosteroide, kako je klinički indicirano (vidjeti prethodno navedene upute za liječenje kortikosteroidima u dijelu 4.4).

Imunosno posredovan miokarditis

Toripalimab može izazvati imunosno posredovan miokarditis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti zbog mogućih znakova i simptoma miokarditisa. U slučaju sumnje na miokarditis, odmah treba započeti s primjenom visokih doza steroida i odmah zatražiti savjet kardiologa i započeti dijagnostičku obradu prema važećim kliničkim smjernicama. Bolesnicima treba prilagoditi liječenje toripalimabom (vidjeti dio 4.2) i primijeniti kortikosteroide, kako je klinički indicirano (vidjeti prethodno navedene upute za liječenje kortikosteroidima u dijelu 4.4). Razmotrite dodavanje imunosupresiva ako se događaj ne poboljša unutar 48 sati od početka kortikosteroidne terapije.

Imunosno posredovan miozitis

Toripalimab može izazvati imunosno posredovan miozitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti zbog mogućih znakova i simptoma miozitisa. U slučaju sumnje na miozitis, redovito pratite vrijednosti aldolaze i kreatin kinaze i razmotrite dijagnostičku obradu prema važećim kliničkim smjernicama. Bolesnicima treba prilagoditi liječenje toripalimabom (vidjeti dio 4.2) i primijeniti kortikosteroide,

kako je klinički indicirano (vidjeti prethodno navedene upute za liječenje kortikosteroidima u dijelu 4.4).

Druge imunosno posredovane nuspojave

S obzirom na mehanizam djelovanja toripalimaba, mogu nastati druge potencijalne imunosno posredovane nuspojave, uključujući ozbiljne događaje (npr. encefalitis, demijelinizirajuću neuropatiju [uključujući Guillain Barréov sindrom], mijastenički sindrom, sarkoidozu, vaskulitis, rabdomiolizu). Klinički značajne imunosno posredovane nuspojave zabilježene u manje od 1 % bolesnika liječenih toripalimabom u kliničkim ispitivanjima uključuju pankreatitis, iritis, uveitis, imunosno posredovan upalni artritis i imunosno posredovan cistitis. Bolesnike treba pratiti zbog mogućih znakova i simptoma imunosno posredovanih nuspojava i prilagoditi im liječenje toripalimabom (vidjeti dio 4.2) te primijeniti kortikosteroide, kako je klinički indicirano (vidjeti prethodno navedene upute za liječenje kortikosteroidima u dijelu 4.4).

Nuspojave povezane s presađenim organom

Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih PD-1 inhibitorima zabilježeno je odbacivanje presađenog solidnog organa. Liječenje toripalimabom može povećati rizik od odbacivanja presađenog solidnog organa u primatelja. U tih bolesnika treba razmotriti korist liječenja toripalimabom naspram rizika od mogućeg odbacivanja organa.

U bolesnika kojima su prije ili nakon liječenja protutijelima koja blokiraju PD-1/PD-L1 presađene alogene krvotvorne matične stanice mogu nastati smrtonosne i druge ozbiljne komplikacije. Komplikacije povezane s presatkom uključuju hiperakutnu bolest presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD), akutni GVHD, kronični GVHD, veno-okluzivnu bolest jetre nakon kondicioniranja smanjenog intenziteta i febrilni sindrom koji zahtijeva primjenu steroida bez utvrđenog infektivnog uzroka. Te se komplikacije mogu dogoditi unatoč intervencijskoj terapiji između blokade PD-1/PD-L1 i presađivanja alogenih krvotvornih matičnih stanica. Treba pažljivo pratiti bolesnike zbog mogućih dokaza komplikacija povezanih s presatkom i odmah intervenirati. Razmotriti korist naspram rizika liječenja protutijelima koja blokiraju PD-1/PD-L1 prije ili nakon presađivanja alogenih krvotvornih matičnih stanica.

Reakcije povezane s infuzijom

Toripalimab može uzrokovati teške i potencijalno životno opasne reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti radi moguće pojave mogućih znakova i simptoma reakcija povezanih s infuzijom. Bolesnicima treba prilagoditi liječenje toripalimabom i osigurati potpunu skrb kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s reakcijama povezanima s infuzijom može se razmotriti premedikacija antipireticima i antihistaminicima kako bi se smanjio rizik od budućih reakcija na infuziju.

Bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja

Bolesnici s aktivnim infekcijama (aktivnom tuberkulozom ili hepatitisom B ili C ili HIV infekcijom), imunokompromitirani bolesnici (sistemski kortikosteroidi više od ekvivalenta 10 mg prednizona dnevno unutar 2 tjedna od randomizacije), oni s aktivnom sistemskom autoimunom bolešću (osim kontrolirane hipotireoze ili šećerne bolesti), aktivnim ili neliječenim metastazama u središnjem živčanom sustavu, funkcionalnim statusom prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj grupi (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) ≥ 2 ili intersticijskom bolešću pluća u povijesti bolesti nisu bili pogodni za uključanje u klinička ispitivanja toripalimaba. Dostupni su ograničeni podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

U nedostatku podataka, toripalimab treba primjenjivati uz oprez u tih populacija nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika u pojedinog bolesnika.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 1,2 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 6 ml, što odgovara 0,2 mg/ml. Polisorbati

mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija. Budući da se toripalimab uklanja iz cirkulacije katabolizmom, ne očekuju se metaboličke interakcije između lijekova. Toripalimab nije supstrat citokroma P450 niti prijenosnika djelatnih tvari. Toripalimab nije citokin i nije vjerojatno da je modulator citokina. Osim toga, ne očekuje se farmakokinetička interakcija toripalimaba i djelatnih tvari koje su male molekule. Nema dokaza da postoji interakcija posredovana nespecifičnim klirensom lizosomskom razgradnjom protutijela.

Primjenu sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva prije početka primjene toripalimaba treba izbjegavati zbog njihovog mogućeg ometanja farmakodinamičkog djelovanja i djelotvornosti toripalimaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se primijeniti nakon početka primjene toripalimaba za liječenje imunosno posredovanih nuspojava (vidjeti dio 4.4). Kortikosteroidi se mogu primijeniti i kao premedikacija kada se toripalimab primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom, kao antiemetička profilaksa i/ili za ublažavanje nuspojava kemoterapije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja toripalimabom i još najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze toripalimaba.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni toripalimaba u trudnica. Nisu provedena ispitivanja toripalimaba na životinjama. Međutim, ispitivanja na životinjama pokazala su da inhibicija signalnog puta PD-1/PD-L1 može dovesti do povećanog rizika od imunosno posredovanog odbacivanja fetusa u razvoju i rezultirati smrću fetusa (vidjeti dio 5.3). Poznato je da ljudski imunoglobulin G4 (IgG4) prelazi placentalnu barijeru; stoga postoji mogućnost prijenosa toripalimaba s majke na fetus u razvoju. Toripalimab se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju učinkovitu kontracepciju osim ako je klinička korist veća od mogućeg rizika.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se toripalimab u majčino mlijeko. Poznato je da se protutijela (uključujući IgG4) izlučuju u majčino mlijeko; ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja toripalimabom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Ako žena odabere liječenje toripalimabom, treba je upozoriti da ne doji dok prima toripalimab i još najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze toripalimaba.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak toripalimaba na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Toripalimab malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih su bolesnika nakon primjene toripalimaba zabilježeni omaglica i umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Toripalimab u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži platinu (vidjeti dio 4.2)

Sigurnost toripalimaba u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži platinu ocijenjena je u 403 bolesnika s nazofaringealnim karcinomom (NFK) ili planocelularnim karcinomom jednjaka koji su primali 240 mg toripalimaba svaka 3 tjedna u ispitivanju JUPITER-02 ili ispitivanju JUPITER-06. Medijan trajanja liječenja tih bolesnika iznosio je 6,5 mjeseci (raspon: od 1 dana do 2,1 godine). Učestalosti prikazane u daljnjem tekstu i tablici 2 temelje se na svim zabilježenim nuspojavama, bez obzira na ispitivačevu procjenu uzročno-posljedične povezanosti. U toj su populaciji bolesnika najčešće nuspojave bile anemija (44,9 %), leukopenija (41,7 %), neutropenija (39,0 %), trombocitopenija (30,3 %), mučnina (29,8 %), povraćanje (27,3 %), smanjeni apetit (23,8 %), osip (23,8 %), umor (23,6 %), poremećeni rezultati testova jetrene funkcije (22,3 %), hipotireoza (18,4 %), konstipacija (16,6 %), neuropatija (15,1 %), kolitis (14,1 %), pireksija (13,6 %), kašalj (11,4 %), pruritus (11,4 %), smanjen bubrežni klirens kreatinina (11,2 %) i hiponatrijemija (10,2 %). Incidencija nuspojava 3. – 5. stupnja u bolesnika s NFK-om iznosila je 81,5 % uz kombiniranu terapiju s toripalimabom i 83,9 % uz samo kemoterapiju, a u bolesnika s planocelularnim karcinomom jednjaka 24,9 % uz kombiniranu terapiju s toripalimabom i 13,6 % uz samo kemoterapiju.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima toripalimaba u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom navedene su u tablici 2. Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe prema učestalosti, nuspojave su navedene redom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 2 uključuje samo nuspojave povezane s liječenjem. Učestalost nuspojava iz kliničkih ispitivanja temelji se na učestalosti štetnih događaja svih uzroka, gdje dio događaja jedne nuspojave može, osim lijeka, imati druge uzroke kao što su bolest, drugi lijekovi ili nepovezani uzroci. Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Podaci o sigurnosti primjene temelje se na 1514 bolesnika izloženih toripalimabu (od čega je 1100 bolesnika bilo izloženo monoterapiji toripalimabom, a 514 bolesnika toripalimabu u kombinaciji s kemoterapijom) sa srednjom vrijednosti trajanja izloženosti toripalimabu od 7,0 mjeseci (raspon od 0,03 mjeseca do 35,9 mjeseci) i s medijanom trajanja izloženosti od 3,7 mjeseci (interkvartilni raspon: 8,7 mjeseci) u 15 kliničkih ispitivanja faze 1, 2 ili 3. Vidjeti dio 5.1 za informacije o demografskim podacima i početnim značajkama sudionika u glavnim kliničkim ispitivanjima.

Kada se toripalimab primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove u toj kombinaciji prije početka liječenja.

Tablica 2: Nuspojave u bolesnika liječenih toripalimabom

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	infekcija gornjih dišnih puteva
Često	pneumonija, infekcija mokraćnog sustava, infekcija (nespecificirana prema mjestu ili patogenu), infekcije uha ¹ , infekcije zuba i mekih tkiva usne šupljine ² , infekcija herpes simpleksom / herpes zosterom
Manje često	konjunktivitis, gingivitis, infekcije kože i potkožnog tkiva ³ , kožne infekcije, bakterijemija, infekcija nožnog prsta, paronihija / dermatofitoza nokta, osteomijelitis, plućna tuberkuloza
Rijetko	divertikulitis, reaktivacija hepatitisa B, apsces u mišiću, urosepsa
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Često	tumorska bol
Manje često	krvarenje tumora, ruptura tumora
Rijetko	mijelodisplastički sindrom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	anemija, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija

Često	leukocitoza, neutrofilija, limfopenija
Manje često	koagulopatija, zatajenje koštane srži, mijelosupresija
Rijetko	eozinopenija, pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često	preosjetljivost / serumska bolest
Endokrini poremećaji	
Vrlo često	hipotireoza
Često	hipertireoza
Manje često	tireoiditis, adrenalna insuficijencija / snižena vrijednost kortizola, poremećaj štitnjače (isključujući hipotireozu i hipertireozu), hipofizitis / sindrom prazne sele
Rijetko	hiperparatireoidizam, hipopituitarizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	smanjeni apetit, hiponatrijemija, smanjena tjelesna težina, hipoproteinemija, hiperglikemija, hipokalijemija, hiperuricemija/giht
Često	hipokloremija, hipomagnezija, hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperkalijemija, hiperkalcemija, hipoglikemija, dehidracija
Manje često	neravnoteža elektrolita, hiperfosfatemija, hipernatrijemija, acidobazni poremećaj ⁴ , šećerna bolest, malnutricija, hipovolemija
Rijetko	hipolipidemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	hipersomnija/nesanica
Manje često	depresija/disforija, anksioznost
Rijetko	mentalni poremećaj, tik
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	neuropatija ⁵
Često	omaglica, glavobolja, neurotoksičnost, disgeuzija
Manje često	somnolencija, sinkopa, encefalopatija, epilepsija, tremor, oštećenje pamćenja, dizatrija, poremećaj živčanog sustava, poremećaj govora
Rijetko	poremećaj pozornosti, intrakranijalno krvarenje, paraplegija
Poremećaji oka	
Često	zamagljen vid
Manje često	upala oka ⁶ , poremećaj očnih pokreta, papiledem
Rijetko	blefarohalazija, glaukomatociklička kriza, hipermetropija, krvarenje mrežnice
Poremećaji uha i labirinta	
Često	poremećaj uha ⁷
Manje često	vertoglavica, gluhoća
Srčani poremećaji	
Vrlo često	aritmija ⁸
Manje često	perikardijalni izljev, zatajivanje srca / disfunkcija srca, miokarditis / imunosno posredovan miokarditis, oštećenje miokarda / ishemija miokarda, srčana nelagoda
Rijetko	bolest aortnog zaliska, srčani poremećaj
Krvožilni poremećaji	
Često	hipertenzija, hipotenzija / ortostatska hipotenzija, embolija i tromboza
Manje često	flebitis
Rijetko	aortalna aneurizma, navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	kašalj
Često	dispneja, pneumonitis / imunosno posredovana bolest pluća / intersticijska bolest pluća, poremećaji gornjih dišnih puteva ⁹ , hemoptiza, epistaksa, pleuralni izljev, štrucavica, disfonija, alergijski rinitis
Manje često	kongestija nosa, respiratorno zatajenje, bronhospazam, poremećaj sinusa, aspiracijska pneumonija, pojačan iskašljaj, traheozofagealna fistula
Rijetko	hidrotoraks, pleuritis, zadebljanje glasnice
Poremećaji probavnog sustava	

Vrlo često	mučnina/dispepsija/podrigivanje, povraćanje, konstipacija/dishezija, kolitis/proljev, bol u abdomenu
Često	stomatitis, distenzija abdomena / flatulencija, suha usta, disfagija, zubobolja, gastrointestinalno krvarenje, gastroezofagealna refluksna bolest / hiperklorhidrija
Manje često	intestinalna opstrukcija / subileus, gastritis, gastroenteritis, opstrukcija jednjaka, pankreatitis, proktalgija, želučani poremećaj, želučani ulkus, gastrointestinalni poremećaj, dilatacija želuca, želučana fistula, hipoestezija usne šupljine
Rijetko	fekalom, ezofagealni ulkus, poremećaj gušterače, intestinalna pneumatoza, otečen jezik, promjena boje jezika
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo često	hiperbilirubinemija/žutica
Često	hepatitis ¹⁰ , povišene ukupne žučne kiseline
Manje često	bol jetre, kolecistitis, steatoza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip ¹¹ , pruritus
Često	alopecija, vitiligo, poremećaj pigmentacije
Manje često	noćno znojenje, kožni poremećaj, ekfolijacija kože, hiperhidroza, suha koža, kožni ulkus, promjene boje kose, psorijaza, reakcija fotoosjetljivosti, hiperpigmentacija kože
Rijetko	dermatomiozitis, leukodermija, neurodermatitis, onihomadeza, bol kože, panikulitis, pemfigus, senilna purpura, teleangiektazije
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	mišićno-koštana bol
Često	mišićna slabost, artritis / smanjen opseg pokreta zglobova / periartritis
Manje često	grčevi u mišićima, protruzija intervertebralnog diska, miozitis
Rijetko	tvorba u ekstremitetu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Vrlo često	proteinurija, hematurija
Često	oštećenje bubrega / nefropatija
Manje često	polakizurija, hidronefroza, pijelokalijektaza, dilatacija uretera
Rijetko	neinfektivni cistitis, hidroureter, imunosno posredovan bubrežni poremećaj
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često	benigna hiperplazija prostate, bol u dojkama, genitalni edem, edem skrotuma
Rijetko	hipomenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, neredovite menstruacije, kalcifikacije prostate, vulvovaginalna upala
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor, pireksija, bol ¹²
Često	edem, bolest slična gripi, edem lica, zimice, očni poremećaj ¹³
Manje često	bol lica, oticanje, nepodnošenje visokih ili niskih temperatura, žeđ
Rijetko	reakcije na mjestu primjene, hiperplazija, bol povezana s medicinskim uređajem, sekrecija iscjetka
Pretrage	
Vrlo često	abnormalni rezultati pretraga jetrene funkcije, abnormalni rezultati pretraga funkcije štitnjače, povišeni ili sniženi lipidi, abnormalni rezultati analize urina ¹⁴
Često	smanjeni bubrežni klirens kreatinina, snižena kreatin fosfokinaza u krvi / povišena kreatin fosfokinaza u krvi, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišena amilaza, abnormalni broj limfocita / abnormalni broj monocita, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena ureja u krvi, povećana tjelesna težina, povišena lipaza, abnormalni elektrokardiogram, povišeni C-reaktivni protein, pozitivan test na okultno krvarenje, abnormalni nalazi kardioloških pretraga ¹⁵
Manje često	povećan broj trombocita, pozitivna antitireoidna protutijela, abnormalni broj eozinofila, povišen prolaktin u krvi, snižen testosteron u krvi, povišen folikulostimulirajući hormon u krvi, povišen luteinizacijski hormon u krvi, smanjeno izlučivanje urina

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Manje često	reakcija povezana s infuzijom, kontuzija/ozljeda mišića, fraktura rebra

Sljedeći pojmovi predstavljaju grupu povezanih događaja koji više opisuju zdravstveno stanje nego pojedini događaj.

¹Infekcije uha uključuju mastoiditis, miringitis i upalu srednjeg uha

²Infekcije zuba i mekih tkiva usne šupljine uključuju oralnu kandidijazu, perikoronitis i periodontitis.

³Infekcije kože i potkožnog tkiva uključuju celulitis, folikulitis i potkožni apsces.

⁴Acidobazni poremećaj uključuje metaboličku acidozu, metaboličku alkalozu i metabolički poremećaj.

⁵Neuropatija uključuje anesteziju, anosmiju, formikaciju, hipoesteziju, Lhermitteov znak, oštećenje živaca, perifernu neuropatiju, paresteziju, parosmiju, perifernu motoričku neuropatiju, perifernu senzoričku neuropatiju, paralizu peronealnog živca, paralizu jezika, poremećaj VI. kranijalnog živca, oštećenje VI. kranijalnog živca i paralizu glasnica.

⁶Upala oka uključuje upalu oka, iritis, keratitis i uveitis.

⁷Poremećaj uha uključuje bol u uhu, poremećaj Eustahijeve tube, hipoakuziju, upalu srednjeg uha, otoreju i tinitus.

⁸Na temelju standardnih upita uključujući bradiaritmije i tahiaritmije.

⁹Poremećaji gornjih dišnih puteva uključuju kataralnu upalu, suho grlo, laringealni edem, laringealnu bol, opstrukciju nosa, rinalgiju, rinoreju i iritaciju ždrijela.

¹⁰Hepatitis uključuje oštećenje jetre uzrokovano lijekovima, zatajenje jetre, abnormalnu funkciju jetre i imunosno posredovan hepatitis.

¹¹Osip uključuje dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, ekcem, eritem, multiformni eritem, dermatitis na rukama, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, papula, osip, eritematozni osip, generalizirani osip, makulo-papularni osip, papularni osip, pruritički osip, pustularni osip, vezikularni osip, plak na koži i urtikariju.

¹²Bol uključuje nelagodu u prsištu, bol u prsištu, bol u oku, bol u limfnim čvorovima, nekardijalnu bol u prsištu i bol.

¹³Očni poremećaj uključuje kataraktu, diplopiju, suho oko, pruritus očiju i oticanje očiju.

¹⁴Abnormalni rezultati analize urina uključuju prisutnost bilirubina u urinu, prisutnost kristala u urinu, prisutnost glukoze u urinu, povišenu ureju u urinu, prisutne cilindre u urinu, prisutan sediment urina, povišen bilirubin u urinu, prisutnost ketonskih tijela u urinu, povišen urobilinogen u urinu i urin pozitivan na bijele krvne stanice.

¹⁵Abnormalni rezultati kardioloških pretraga uključuju povišenu kreatin fosfokinazu MB u krvi, povišen moždani natriuretski peptid i povišen troponin.

Opis odabranih nuspojava

Podaci o sljedećim imunosno posredovanim nuspojavama prikupljeni su u 403 bolesnika koji su primali toripalimab u dozi od 240 mg svaka tri tjedna u kombinaciji s kemoterapijom platinom i gemcitabinom (n = 146) ili u kombinaciji s cisplatinom i paklitakselom (n = 257). Smjernice za liječenje tih nuspojava opisane su u dijelovima 4.2 i 4.4.

Imunosno posredovane nuspojave (vidjeti dio 4.4)

Imunosno posredovan pneumonitis

Imunosno posredovan pneumonitis nastao je u 3,2 % (13/403) bolesnika koji su primali toripalimab u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06, uključujući 2 (0,5 %) nuspojave 3. stupnja i 7 (1,7 %) nuspojava 2. stupnja. Medijan vremena do pojave pneumonitisa bio je 5,4 mjeseca (raspon: od 1,3 do 16,6 mjeseci). Medijan trajanja pneumonitisa bio je 2,8 mjeseci (raspon: od 0,8 do 20,9 mjeseci). Kortikosteroidi su bili primijenjeni u 69,2 % (9/13) bolesnika. Do trajnog prestanka primjene toripalimaba došlo je u 3 (0,7 %) bolesnika, a do privremenog prestanka primjene u 5 (1,2 %) bolesnika. Imunosno posredovan pneumonitis povukao se u 31,0 % (4/13) bolesnika.

Imunosno posredovan kolitis

Imunosno posredovan kolitis nastao je u 0,7 % (3/403) bolesnika koji su primali toripalimab u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06, uključujući 2 (0,5 %) nuspojave 3. stupnja i 1 (0,2 %) nuspojavu 2. stupnja. Medijan vremena do pojave kolitisa bio je 3,7 mjeseci (raspon: od 1,5 do 5,1 mjeseci). Medijan trajanja kolitisa bio je 1,3 mjeseci (raspon: od 1,3 do 1,3 mjeseci). Kortikosteroidi su bili primijenjeni u 66,7 % (2/3) bolesnika. Do trajnog prestanka primjene toripalimaba došlo je u 2 (0,5 %) bolesnika, a do privremenog prestanka primjene u 1 (0,2 %) bolesnika. Imunosno posredovan kolitis povukao se u 33 % (1/3) bolesnika.

Hepatotoksičnost i imunosno posredovan hepatitis

Imunosno posredovani hepatitis nastao je u 2,0 % (8/403) bolesnika koji su primali toripalimab u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06, uključujući 2 (0,5 %) nuspojave 4. stupnja, 5 nuspojava (1,2 %) 3. stupnja i 1 (0,2 %) nuspojavu 2. stupnja. Medijan vremena do pojave hepatitisa bio je 4,0 mjeseci (raspon: od 0,7 do 22,7 mjeseci). Medijan trajanja hepatitisa bio je 0,6 mjeseci (raspon: od 0,4 do 3,2 mjeseca). Kortikosteroidi su bili primijenjeni u 7 od 8 (87,5 %) bolesnika. Do trajnog prestanka primjene toripalimaba došlo je u 5 (1,2 %) bolesnika, a do privremenog prestanka primjene u 2 (0,5 %) bolesnika. Imunosno posredovan hepatitis povukao se u 87,5 % (7/8) bolesnika.

Imunosno posredovane endokrinopatije

Imunosno posredovana adrenalna insuficijencija nastala je u 0,2 % (1/403) bolesnika koji su primali toripalimab u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06, uključujući 1 nuspojavu 3. stupnja (0,2 %). Vrijeme do nastanka te nuspojave bio je 2,0 mjeseca. Tom su bolesniku primijenjeni kortikosteroidi. Primjena toripalimaba bila je trajno prekinuta.

Tireoiditis je nastao u 2,0 % (8/403) bolesnika koji su primali toripalimab u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06, uključujući 4 nuspojave 2. stupnja (1,0 %) i 4 nuspojave 1. stupnja (1,0 %). Medijan vremena do pojave tireoiditisa bio je 5,9 mjeseci (raspon: od 0,7 do 13,5 mjeseci). Medijan trajanja tireoiditisa bio je 11,7 mjeseci (raspon: od 7,4 do 17,8 mjeseci). Kortikosteroide je bilo potrebno primijeniti u 1/8 (12,5 %) bolesnika, a nadomjesnu terapiju hormonima u njih 5/8 (62,5 %). Do trajnog prestanka primjene došlo je u 1/403 (0,2 %) bolesnika, a do privremenog prekida primjene isto u 1/403 (0,2 %) bolesnika. Tireoiditis se povukao u 12,5 % (1/8) bolesnika.

U bolesnika koji su primali toripalimab u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06, hipertireoza je nastala u 2,0 % (8/403) bolesnika, i u svim je slučajevima bila nuspojava 1. stupnja. Medijan vremena do pojave hipertireoze bio je 6,5 mjeseci (raspon: od 1,5 do 12,5 mjeseci). Medijan trajanja bio je 1,4 mjeseca (raspon: od 0,7 do 3,7 mjeseci).

Hipotireoza je nastala u 17,1 % (69/403) bolesnika koji su primali toripalimab u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06, uključujući 46 (11,4 %) nuspojave 2. stupnja i 23 (5,7 %) nuspojava 1. stupnja. Medijan vremena do pojave hipotireoze bio je 5,9 mjeseci (raspon: od 1,2 do 20,7 mjeseci). Medijan trajanja hipotireoze bio je 3,2 mjeseca (raspon: od 0,4 do 30,6 mjeseci). Nadomjesna terapija hormonima štitnjače bila je potrebna u 72,5 % (50/69) bolesnika. Kortikosteroidi su bili primijenjeni u 1/69 (1,4 %) bolesnika. Primjena toripalimaba nije bila trajno prekinuta ni u jednog bolesnika, a privremeno je bila prekinuta u njih 1,2 % (5/403).

U bolesnika koji su primali toripalimab u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06, šećerna bolest nastala je u 0,2 % (1/403) bolesnika, uključujući 1 (0,2 %) nuspojavu 3. stupnja i nijednu nuspojavu 2. stupnja. Vrijeme do pojave šećerne bolesti iznosilo je 0,7 mjeseci. Taj bolesnik nije primio kortikosteroide, ali je bio liječen inzulinom. Primjena toripalimaba nije bila ni trajno ni privremeno prekinuta u tog bolesnika.

U bolesnika koji su primali toripalimab u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06, hipofizitis je nastao u 0,2 % (1/403) bolesnika s 1 (0,2 %) nuspojavom 2. stupnja. Vrijeme do pojave hipofizitisa iznosilo je 23,7 mjeseci. Primijenjeni su kortikosteroidi i bolesnik nije ni trajno ni privremeno prestao primati toripalimab.

Imunosno posredovane kožne nuspojave

Imunosno posredovane kožne nuspojave nastale su u 9,4 % (38/403) bolesnika koji su primali toripalimab u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06, uključujući 12 (3,0 %) nuspojava 3. stupnja i 8 (2,0 %) nuspojava 2. stupnja. Medijan vremena do pojave imunosno posredovanih kožnih nuspojave bio je 1,0 mjesec (raspon: od 0,1 do 23,1 mjeseca). Medijan njihova trajanja bio je 1,2 mjeseca (raspon: od 0,1 do 13,1 mjeseca). Sistemske kortikosteroide bilo je potrebno primijeniti u 18,4 % (7/38) bolesnika s imunosno posredovanim kožnim nuspojavama. Imunosno posredovane kožne nuspojave dovele su do trajnog ili privremenog prekida primjene toripalimaba u 1,5 % (6) bolesnika. Imunosno posredovane kožne nuspojave povukle su se u 73,7 % (28/38) bolesnika.

Imunosno posredovan miokarditis

Imunosno posredovan miokarditis nastao je u 0,7 % (3/403) bolesnika koji su primali toripalimab u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06, uključujući 2 (0,5 %) nuspojave 4. stupnja i 1 (0,2 %) nuspojavu 3. stupnja. Medijan vremena do pojave imunoso posredovanog miokarditisa bio je 1,7 mjeseci (raspon: od 1,4 do 4,1 mjeseca). Medijan trajanja miokarditisa bio je 1,3 mjeseca (raspon: od 1,0 do 1,6 mjeseci). Sva tri bolesnika s imunoso posredovanim miokarditisom primila su kortikosteroide. Primjena toripalimaba trajno je prekinuta u dva bolesnika, a ni u jednog nije bila privremeno prekinuta. Imunosno posredovan miokarditis povukao se u 33,3 % (1/3) bolesnika.

Imunosno posredovan miozitis

Imunosno posredovan miozitis nastao je u 0,5 % (2/403) bolesnika koji su primali toripalimab u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06, uključujući 2 (0,5 %) nuspojave 3. stupnja, dok nuspojava 2. stupnja nije bilo. Medijan vremena do pojave imunoso posredovanog miozitisa bio je 2,5 mjeseci (raspon: od 1,2 do 3,9 mjeseci). Dva su bolesnika s imunoso posredovanim miozitisom primila kortikosteroide i oba su trajno prekinula primati toripalimab.

Imunosno posredovan nefritis

Imunosno posredovan nefritis nastao je u 0,2 % (1/403) bolesnika koji su primali toripalimab u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06. Vrijeme do pojave imunoso posredovanog nefritisa iznosilo je 18,2 mjeseca, a nefritis je trajao 3,3 mjeseca. Bolesniku s imunoso posredovanim nefritisom (4. stupnja) bilo je potrebno primijeniti sistemske kortikosteroide, a zbog nefritisa je primjena toripalimaba trajno prekinuta. Nefritis se u bolesnika povukao.

Druge imunoso posredovane nuspojave

Imunosno posredovan cistitis nastao je u 0,5 % (2/403) bolesnika koji su primali toripalimab u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06, uključujući 1 (0,2 %) nuspojavu 3. stupnja i 1 (0,2 %) nuspojavu 1. stupnja. Medijan vremena do pojave imunoso posredovanog cistitisa bio je 5,0 mjeseci (raspon: od 3,4 do 6,6 mjeseci). Kortikosteroidnu terapiju bilo je potrebno primijeniti u tog jednog bolesnika s cistitisom 3. stupnja koji je također trajno prekinuo primati toripalimab. U drugog bolesnika primjena nije bila prekidana. Imunosno posredovan cistitis povukao se u tog jednog bolesnika s cistitisom 3. stupnja koji je liječen kortikosteroidima.

Reakcije povezane s infuzijom

Od 403 bolesnika koji su primali toripalimab u kombinaciji s kemoterapijom koja je sadržavala platinu u ispitivanjima JUPITER-02 i JUPITER-06, reakcije povezane s infuzijom nastale su u 11 bolesnika (2,7 %), uključujući nuspojave 4. stupnja (0,2 %), 3. stupnja (0,2 %) i 2. stupnja (0,5 %).

Uglavnom, reakcije povezane s infuzijom nastale su u 28 (1,8 %) od 1514 bolesnika liječenih toripalimabom, uključujući nuspojave 4. stupnja (0,07 %) i nuspojave 3. stupnja (0,13 %). Reakcija povezana s infuzijom dovela je do trajnog prestanka primjene toripalimaba u 3 (0,2 %) bolesnika. Česti simptomi reakcije povezane s infuzijom uključuju vrućicu, zimicu, osip, pruritus, mučninu i hipotenziju.

Imunogeničnost

Kao i sa svim terapijskim proteinima, moguća je imunogeničnost. U bolesnika koji su primali toripalimab, protutijela na toripalimab nastala tijekom liječenja otkrivena su u 8,7 % (128/1479) testiranih bolesnika koji su mogli biti procijenjeni. Nije bilo dokaza da postoji klinički važan učinak razvoja protutijela na toripalimab na njegovu farmakokinetiku. U svim je ispitivanjima medijan vremena do pojave protutijela na lijek bio 46 dana (raspon: od 14 do 506 dana). Nije postojao dovoljan broj bolesnika da bi se mogao odgovarajuće procijeniti učinak protutijela na lijek na djelotvornost.

Starije osobe

Od 403 bolesnika liječenih toripalimabom u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine u kliničkim ispitivanjima, njih 73,2 % (295/403) bilo je mlađe od 65 godina, a 26,8 % (108/403) bilo je u dobi od 65 godina ili starije.

Uglavnom nisu opažene razlike u sigurnosti primjene između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i mlađih bolesnika koji su primali toripalimab.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, bolesnike treba pažljivo pratiti zbog mogućih znakova ili simptoma nuspojava i uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ATK oznaka: L01FF13

Mehanizam djelovanja

Toripalimab je humanizirano monoklonsko IgG4 protutijelo koje se veže na PD-1 receptor i blokira njegovu interakciju s PD-L1 i PD-L2, čime se prekida inhibicija imunskog odgovora posredovana signalnim putem PD-1, uključujući antitumorski imunski odgovor. Vezanje PD-1 liganada, PD-L1 i PD-L2, na PD-1 receptor koji se nalazi na T stanicama inhibira proliferaciju T stanica, proizvodnju citokina i citotoksično djelovanje.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Nazofaringealni karcinom

Djelotvornost toripalimaba u kombinaciji s cisplatinom i gemcitabinom ispitana je u ispitivanju JUPITER-02, randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 289 bolesnika s metastatskim ili rekurentnim, lokalno uznapredovalim nazofaringealnim karcinomom (NFK) u kojih nije bilo pogodno provesti kurativno liječenje, a koji prethodno nisu primili sistemsku kemoterapiju za rekurentnu ili metastatsku bolest. U bolesnika s rekurentnim NFK-om nakon liječenja s kurativnom namjerom moralo je proteći najmanje 6 mjeseci između zadnje doze radioterapije ili kemoterapije i povrata bolesti. Bolesnici s autoimunskom bolešću, osim onih sa stabilnom hipotireozom ili šećernom bolešću tipa 1, i bolesnici kojima je bila potrebna sistemska imunosupresija nisu bili pogodni za uključenje.

Randomizacija je bila stratificirana prema ECOG funkcionalnom statusu (0 naspram 1) i stadiju bolesti (rekurentna naspram metastatska) pri ulasku u ispitivanje. Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u skupine koje su primale jednu od sljedećih terapija:

- Toripalimab u dozi od 240 mg intravenski 1. dana u kombinaciji s cisplatinom u dozi od 80 mg/m² 1. dana i gemcitabinom u dozi od 1000 mg/m² 1. i 8. dana svaka 3 tjedna u najviše 6 ciklusa, nakon čega je slijedila primjena toripalimaba u dozi od 240 mg jednom svaka 3 tjedna, ili
- Placebo intravenski 1. dana u kombinaciji s cisplatinom u dozi od 80 mg/m² 1. dana i gemcitabinom u dozi od 1000 mg/m² 1. i 8. dana svaka 3 tjedna u najviše 6 ciklusa, nakon čega je slijedila primjena placeba jednom svaka 3 tjedna.

Liječenje toripalimabom ili placebom nastavljeno je do progresije bolesti prema kriterijima za procjenu odgovora solidnih tumora na liječenje (engl. *response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST) verzija 1.1 (v.1.1) (uz iznimku navedenu u daljnjem tekstu), pojave neprihvatljive

toksičnosti ili maksimalno 2 godine. Primjena toripalimaba bila je dopuštena i nakon radiografske progresije bolesti ako je, prema procjeni ispitivača, koristila bolesniku. Procjena tumora provodila se svakih 6 tjedana tijekom prvih 12 mjeseci, a nakon toga svakih 9 tjedana. Glavna mjera ishoda djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) koje je procijenilo zaslijepljeno neovisno ocjenjivačko povjerenstvo (engl. *blinded independent review committee*, BIRC) prema kriterijima RECIST v.1.1.

Značajke ispitivane populacije bile su sljedeće: medijan dobi od 48 godina (raspon: od 19 do 72), 4,8 % u dobi od 65 godina ili stariji, 83 % muškarci, 100 % Azijci i ECOG funkcionalni status od 0 (57 %) ili 1 (43 %). Pri randomizaciji je približno 86 % ispitivane populacije imalo metastatsku bolest, a histološki podtipovi NFK-a uključivali su 98 % nekeratinizirajućih, 1 % keratinizirajućih planocelularnih karcinoma i 1 % neklasificiranih NFK-a/drugih. Većina (63 %) bolesnika imala je titar virusa Epstein-Barr (EBV) u serumu ≥ 2000 U/ml.

Ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a prema procjeni BIRC-a i ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala toripalimab u kombinaciji s cisplatinom/gemcitabinom u usporedbi sa skupinom koja je primala cisplatin i gemcitabin s placebom.

Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 3, slici 1 i slici 2 u nastavku.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju JUPITER-02

Mjere ishoda ¹	Toripalimab +cisplatin/ gemcitabin N = 146	Placebo +cisplatin/ gemcitabin N = 143
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema procjeni BIRC-a		
Broj događaja PFS-a (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
Medijan PFS-a, mjeseci (95 % CI)	21,4 (11,7; NP)	8,2 (7,0; 9,8)
Omjer hazarda (95 % CI) ²	0,52 (0,37; 0,73)	
Nominalna p-vrijednost ³	< 0,0001	
Ukupno preživljenje (OS)		
Broj smrtnih ishoda (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Medijan OS-a, u mjesecima (95 % CI)	NP (38,7; NP)	33,7 (27,0; 44,2)
Omjer hazarda (95 % CI) ²	0,63 (0,45; 0,89)	
p-vrijednost ³	0,0083	

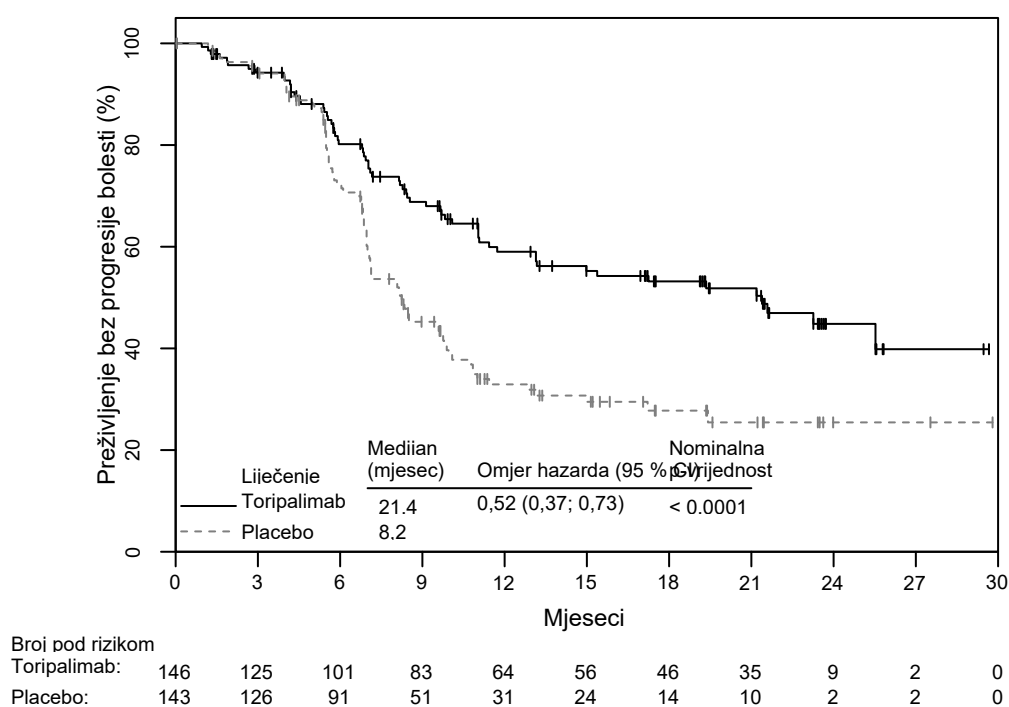
¹Konačna analiza PFS-a temelji se na podacima prikupljenima do datuma prestanka prikupljanja podataka 8. lipnja 2021., a konačna analiza OS-a temelji se na podacima prikupljenima do datuma prestanka prikupljanja podatka 18. studenog 2022..

²Omjer hazarda i intervali pouzdanosti izračunani su pomoću stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

³Dvostrana p-vrijednost, temeljena na stratificiranom log-rang testu.

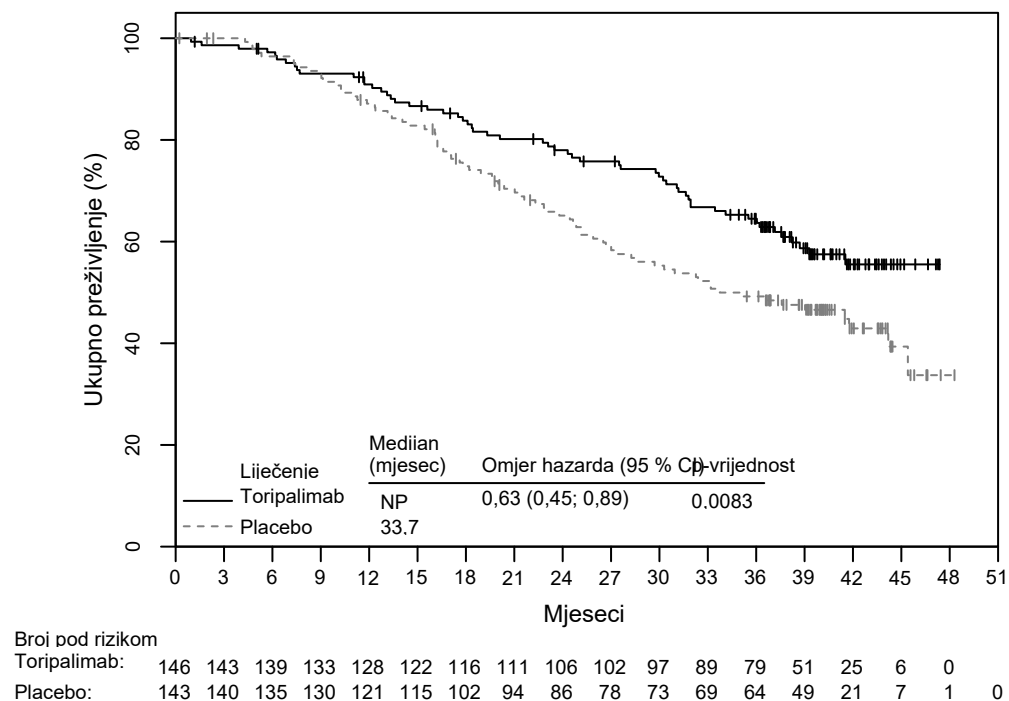
BIRC = zaslijepljeno neovisno ocjenjivačko povjerenstvo; CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); NP = ne može biti procijenjeno

Slika 1: Kaplan – Meierove krivulje PFS-a prema procjeni BIRC-a u ispitivanju JUPITER-02



Datum prestanka prikupljanja podataka: 8. lipnja 2021.

Slika 2: Kaplan – Meierove krivulje ukupnog preživljenja u ispitivanju JUPITER-02



Datum prestanka prikupljanja podataka: 18. studenog 2022.

U eksplorativnim analizama PFS-a i OS-a po podskupinama, magnituda učinaka liječenja činila se sličnom u svim podskupinama bolesnika na temelju ekspresije PD-L1 ili titra EBV-a.

Starija populacija

Mali broj ispitanika (4,8 %; 14/289) bio je u dobi ≥ 65 godina. Podaci su previše ograničeni da bi se mogao donijeti zaključak za tu populaciju.

Planocelularni karcinom jednjaka

Djelotvornost toripalimaba u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom ispitana je u ispitivanju JUPITER-06, randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u jednoj regiji u 514 bolesnika s metastatskim ili rekurentnim, lokalno uznapredovalim planocelularnim karcinomom jednjaka koji prethodno nisu primali sistemsku kemoterapiju za rekurentnu ili metastatsku bolest. U bolesnika s rekurentnim planocelularnim karcinomom jednjaka nakon liječenja s kurativnom namjerom moralo je proteći najmanje 6 mjeseci od zadnje doze adjuvantne, neoadjuvantne kemoterapije, zračenja ili kemoradioterapije do povrata bolesti ili najmanje 12 mjeseci od zadnje doze adjuvantne kemoterapije/kemoradioterapije paklitakselom i cisplatinom. Bolesnici s autoimunom bolešću, osim onih sa stabilnom hipotireozom ili šećernom bolešću tipa 1, i bolesnici kojima je bila potrebna sistemska imunosupresija nisu bili pogodni za uključivanje.

Randomizacija je bila stratificirana prema ECOG funkcionalnom statusu (0 naspram 1) i prethodnoj radioterapiji (da naspram ne). Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u skupine koje su primale jednu od sljedećih terapija:

- Toripalimab u dozi od 240 mg intravenski u kombinaciji s paklitakselom u dozi od 175 mg/m² intravenski i cisplatinom u dozi od 75 mg/m² intravenski 1. dana svaka 3 tjedna u 4 do 6 ciklusa, nakon čega je slijedila primjena toripalimaba u dozi od 240 mg jednom svaka 3 tjedna, ili
- Placebo intravenski u kombinaciji s paklitakselom u dozi od 175 mg/m² intravenski i cisplatinom u dozi od 75 mg/m² intravenski 1. dana svaka 3 tjedna u 4 do 6 ciklusa, nakon čega je slijedila primjena placeba jednom svaka 3 tjedna.

Liječenje toripalimabom ili placebom nastavljeno je do progresije bolesti prema kriterijima RECIST v1.1, pojave neprihvatljive toksičnosti (uz iznimku navedenu u daljnjem tekstu) ili maksimalno 2 godine. Procjena tumora provodila se svakih 6 tjedana tijekom prvih 12 mjeseci, a nakon toga svakih 9 tjedana. Koprimaryne mjere ishoda bile su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema procjeni BIRC-a na temelju kriterija RECIST v.1.1 i OS.

Značajke ispitivane populacije bile su sljedeće: medijan dobi od 63 godine (raspon: od 20 do 75), 38 % u dobi od 65 godina ili stariji, 85 % muškarci, 100 % Azijci i ECOG funkcionalni status od 0 (26 %) ili 1 (74 %). Pri ulasku u ispitivanje 79 % ispitanika imalo je metastatsku bolest.

Rezultati konačne analize PFS-a kako ga je utvrdio BIRC pokazali su statistički značajno poboljšanje PFS-a. U konačnoj analizi OS-a (datum prestanka prikupljanja podataka: 23. veljače 2023.), ispitivanje je pokazalo dosljedno poboljšanje OS-a (HR 0,72; 95 % CI 0,58 - 0,88).

Rezultati djelotvornosti za OS i za PFS koji je utvrdio BIRC sažeto su prikazani u tablici 4, slici 3 i slici 4 u nastavku.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju JUPITER-06

	Toripalimab + paklitaksel/cisplatin N = 257	Placebo + paklitaksel/cisplatin N = 257
Ukupno preživljenje (OS)¹		
Broj događaja OS-a (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
Medijan OS-a, mjeseci (95 % CI)	17,7 (14,6; 20,8)	12,9 (11,6; 14,1)
Omjer hazarda (95 % CI) ²	0,72 (0,58; 0,88)	
p-vrijednost ³	0,0016	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)⁴ prema procjeni BIRC-a		
Broj događaja PFS-a (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
Medijan PFS-a, mjeseci (95 % CI)	5,7 (5,6; 7,0)	5,5 (5,2; 5,6)
Omjer hazarda ² (95 % CI)	0,58 (0,46; 0,74)	
p-vrijednost ³	< 0,0001	

¹Datum prestanka prikupljanja podataka za konačnu analizu OS-a bio je 23. veljače 2023.

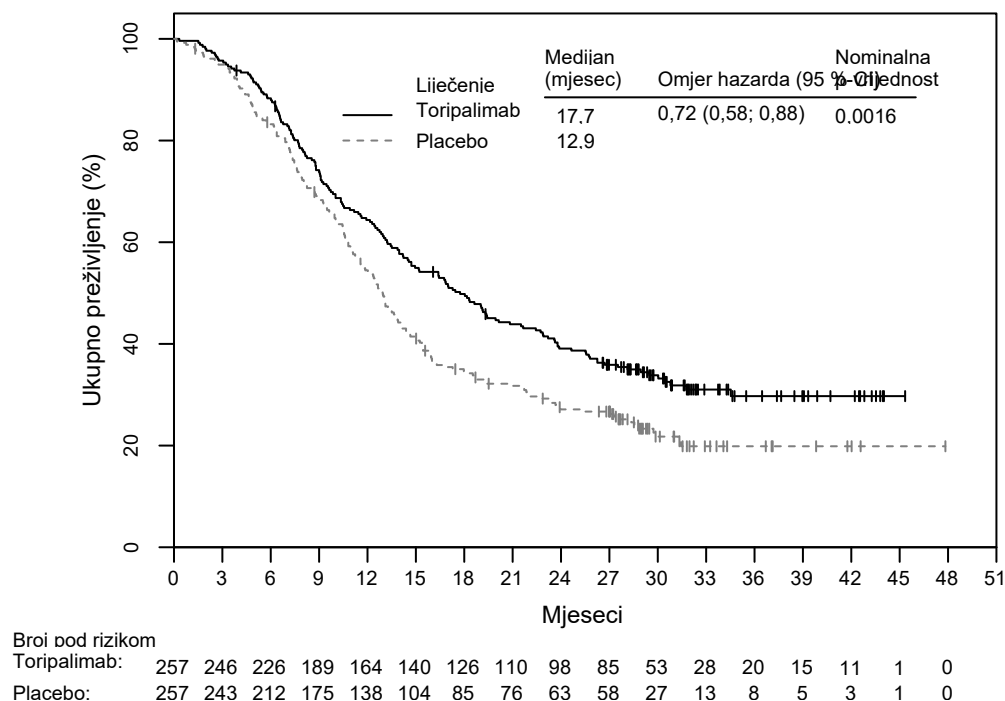
²Omjer hazarda i intervali pouzdanosti izračunani su pomoću stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

³Dvostrana p-vrijednost, temeljena na stratificiranom log-rang testu.

⁴Datum prestanka prikupljanja podataka za konačnu analizu PFS-a bio je 22. ožujka 2021.

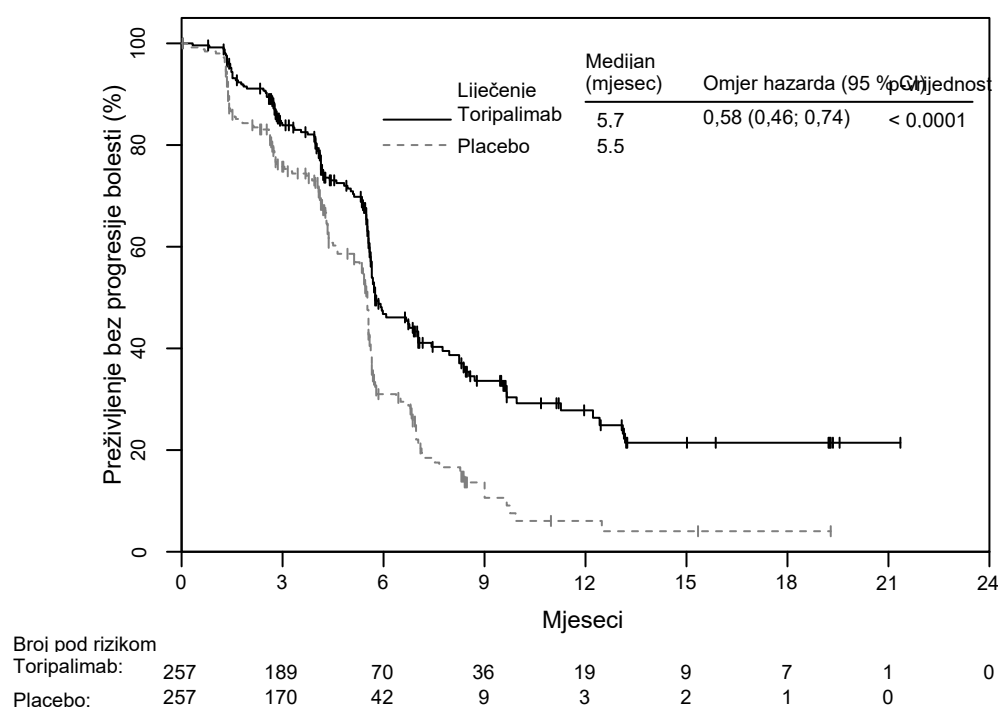
BIRC = zaslijepljeno neovisno ocjenjivačko povjerenstvo; CI = interval pouzdanosti

Slika 3: Kaplan – Meierove krivulje ukupnog preživljenja u ispitivanju JUPITER-06



Datum prestanka prikupljanja podataka: 23. veljače 2023.

Slika 4: Kaplan – Meierove krivulje PFS-a prema procjeni BIRC-a u ispitivanju JUPITER-06



Datum prestanka prikupljanja podataka: 22. ožujka 2021.

Djelotvornost i PD-L1 status

U eksplorativnoj analizi PFS-a i OS-a po podskupinama, veličina terapijskog učinka činila se slična u svim podskupinama bolesnika na temelju ekspresije PD-L1.

Starija populacija

Bilo je 195 bolesnika (38 %) u dobi od 65 godina ili starijih. Uglavnom nisu opažene razlike u djelotvornosti između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i mlađih bolesnika koji su primali toripalimab u kombinaciji s paklitakselom/cisplatinom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka LOQTORZI u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju svih stanja u kategoriji malignih novotvorina (osim SŽS-a, krvotvornog i limfoidnog tkiva i melanoma) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika toripalimaba opisana je pomoću analiza populacijske farmakokinetike koje su obuhvatile podatke 574 bolesnika s raznim solidnim tumorima iz 5 kliničkih ispitivanja koji su primali fiksne doze (od 80 do 480 mg svaka 2 tjedna ili svaka 3 tjedna) ili doze na temelju tjelesne težine (raspon: od 1 do 10 mg/kg svaka 2 tjedna), uključujući 92 bolesnika s NFK-om i 236 bolesnika s planocelularnim karcinomom jednjaka koji su primali toripalimab u dozama od 240 mg svaka 3 tjedna u ispitivanjima JUPITER-02 odnosno JUPITER-06.

Ako nije drugačije naznačeno, parametri farmakokinetike toripalimaba prikazani su kao geometrijske sredine (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV] %).

Apsorpcija

Toripalimab se primjenjuje intravenskim putem; stoga je njegova bioraspoloživost potpuna.

Distribucija

Toripalimab se primarno distribuira u plazmu uz vrijednost geometrijske sredine volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od približno 3,8 l (CV = 27,4 %).

Biotransformacija

Nisu provedena posebna ispitivanja metabolizma. Očekuje se da će toripalimab, kao monoklonsko protutijelo, biti metaboliziran u male peptide, aminokiseline i male ugljikohidrate kataboličkim putevima ili receptorski posredovanom endocitozom. Razgradni produkti eliminiraju se bubrežnim izlučivanjem ili koriste kao hranjive tvari bez bioloških učinaka.

Eliminacija

Farmakokinetika toripalimaba slijedi model s 2 odjeljka uz vremenski varijabilan klirens. Srednja vrijednost klirensa bila je 12,01 ml/h (CV = 27 %) nakon prve doze, a 8,49 ml/h (CV = 24,4 %) u stanju dinamičke ravnoteže. Geometrijska sredina (CV %) terminalnog poluvijeka je 14 dana (32,5 %) u stanju dinamičke ravnoteže kad se toripalimab primjenjuje u dozi od 240 mg svaka 3 tjedna.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost toripalimabu, izražena kao vršne koncentracije ($C_{\max}$), povećavala se proporcionalno dozi u rasponu doza od 80 do 480 mg pri primjeni svaka 2 tjedna. Geometrijska sredina vrijednosti najnižih koncentracija ($C_{\min}$) u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena modelom populacijske farmakokinetike iznosila je 26,3 µg/ml u bolesnika koji su primali dozu od 240 mg svaka 3 tjedna. Srednja vrijednost akumulacije $C_{\min}$ u stanju dinamičke ravnoteže 2,7 puta je veća od $C_{\min}$ nakon prve doze.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Krivulje odnosa izloženosti i odgovora za djelotvornost toripalimaba u osnovi su horizontalne u rasponu izloženosti postignute za nazofaringealni karcinom u ispitivanju JUPITER-02 i planocelularni karcinom jednjaka u ispitivanju JUPITER-06. Krivulje odnosa izloženosti i odgovora za sigurnost primjene toripalimaba pokazale su negativan (inverzan) odnos u rasponu postignutih izloženosti; međutim, to je vjerojatno artefakt koji odražava akumulaciju toripalimaba.

Očekivana potpuna zauzetost receptora PD-1 u imunosnim stanicama postignuta je pri izloženosti manjoj od najniže koncentracije nakon prve doze i u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 240 mg primjenjivanoj svaka 3 tjedna.

Posebne populacije

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici toripalimaba s obzirom na dob (raspon: od 19 do 85 godina), tjelesnu težinu (raspon: od 39 do 164 kg), spol, istodobnu kemoterapiju, blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega, blago oštećenje funkcije jetre, tumorsko opterećenje i primarni rak.

Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećenja funkcije bubrega prema procijenjenom klirensu kreatinina na klirens i volumen distribucije toripalimaba ocijenjen je pomoću analiza populacijske farmakokinetike. Nisu pronađene razlike u klirensu ili volumenu distribucije između bolesnika s blagim (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CLcr] od 60 do 89 ml/min; n = 483) ili umjerenim (CLcr od 30 do 59 ml/min; n = 114) oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Učinak teškog (CLcr od 15 do 29 ml/min) oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku toripalimaba nije ispitan.

Oštećenje funkcije jetre

Učinci oštećenja funkcije jetre, prema sustavu određivanja težine poremećaja jetrene funkcije na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje američkog Nacionalnog instituta za rak, na klirens i volumen distribucije toripalimaba procijenjeni su pomoću analiza populacijske farmakokinetike. Nisu pronađene razlike u klirensu ili volumenu distribucije između bolesnika s blagim (1. stupanj, n = 166) oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin do 1,5 puta gornja granica normale (GGN) ili ukupni bilirubin unutar normalnih granica, a aspartat transaminaza (AST) ili alanin transaminaza (ALT) > 1 i ≤ 3 GGN) i bolesnika s normalnom funkcijom jetre. U klinička ispitivanja

toripalimaba bio je uključen ograničeni broj bolesnika s umjerenim (2. stupanj, $n = 1$; ukupni bilirubin $> 1,5$ do 3 puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a) oštećenjem funkcije jetre, a nije bilo bolesnika s teškim (3. stupanj; ukupni bilirubin > 3 puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a)

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se provjerio kancerogeni ili genotoksični potencijal toripalimaba.

Nisu provedena reproduktivna ispitivanja na životinjama u kojima bi se procijenio učinak toripalimaba na reprodukciju i fetalni razvoj. Glavna funkcija signalnog puta PD-1/PD-L1 jest očuvanje trudnoće održavanjem majčine imunotolerancije prema fetusu. Na mišjim modelima trudnoće pokazalo se da blokada signalnog puta PD-L1 prekida toleranciju na fetus i rezultira povećanim gubitkom fetusa.

Nisu provedena ispitivanja utjecaja toripalimaba na plodnost. U 4-tjednom i 26-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u cynomolgus majmuna, nije bilo štetnih ili primjetnih učinaka na muške i ženske reproduktivne organe. Međutim, te životinje vjerojatno nisu bile spolno zrele.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina hidrat
manitol
polisorbat 80
natrijev klorid
natrijev citrat dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine

Nakon razrjeđivanja

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u upotrebi tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili na temperaturi od 20 °C do 25 °C. S mikrobiološkog stanovišta, lijek treba primijeniti odmah osim kad metoda razrjeđivanja isključuje rizik od kontaminacije mikrobima. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u upotrebi odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od neutralnog borosilikatnog stakla tipa 1 zatvorena čepom od klorobutilne gume i zatvaračem od 20 mm (aluminijским) s *flip-off* kapicom, koja sadrži 6 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema

- Vizualno pregledajte otopinu da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju. Otopina je bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta. Ako su prisutne vidljive čestice, bočicu bacite.
- Razrijedite lijek LOQTORZI prije intravenske primjene.
- Izvucite potrebni volumen lijeka LOQTORZI i polako ga ubrizgajte u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida. Laganim okretanjem bočice promiješajte razrijeđenu otopinu. Nemojte je tresti. Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 1 mg/ml i 3 mg/ml.

Primjena

- Primijenite razrijeđenu otopinu intravenski pomoću infuzijske pumpe sa sterilnim linijskim filtrom (veličine pora od 0,2 µm ili 0,22 µm).
- Prva infuzija: primijenite u trajanju od najmanje 60 minuta.
- Sljedeće infuzije: ako tijekom prve infuzije nije bilo reakcija povezanih s infuzijom, sljedeće infuzije mogu biti primijenjene u trajanju od 30 minuta.
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove kroz istu intravensku liniju.
- Kad se primjenjuje istog dana kad i kemoterapija, lijek LOQTORZI treba primijeniti prije kemoterapije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1853/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je lijek LOQTORZI stavljen u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati i primjenjivati lijek LOQTORZI imaju pristup ili dobiju karticu s upozorenjima za bolesnika.

Kartica s upozorenjima za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne informacije:

- da liječenje lijekom LOQTORZI može povećati rizik od:
 - imunosno posredovanog pneumonitisa
 - imunosno posredovanog kolitisa
 - imunosno posredovanog hepatitisa
 - imunosno posredovanog nefritisa
 - imunosno posredovanih endokrinopatija
 - imunosno posredovanih kožnih nuspojava
 - drugih imunosno posredovanih nuspojava
- znakove i simptome koji upućuju na sigurnosni rizik i kada potražiti liječnički savjet
- kontaktne podatke liječnika koji je propisao lijek LOQTORZI
- važnost toga da bolesnik uvijek sa sobom nosi karticu s upozorenjima za bolesnika i da je svaki put kada dolazi zbog zdravstvene usluge, osim svom liječniku propisivaču, pokaže svim zdravstvenim radnicima (npr. hitnoj medicinskoj pomoći).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

LOQTORZI 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju
toripalimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 40 mg toripalimaba.
Jedna bočica od 6 ml sadrži 240 mg toripalimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, manitol, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju.

240 mg/6 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenski

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti Rok valjanosti razrijeđenog lijeka naveden je u uputi o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1853/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

LOQTORZI 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju
toripalimab
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

240 mg/6 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

LOQTORZI 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju toripalimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Važno je da tijekom cijelog liječenja nosite sa sobom karticu s upozorenjima za bolesnika.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je LOQTORZI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati LOQTORZI
3. Kako se daje LOQTORZI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati LOQTORZI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je LOQTORZI i za što se koristi

LOQTORZI sadrži djelatnu tvar toripalimab, koja je monoklonsko protutijelo, vrsta proteina oblikovanog tako da prepozna i veže se za određenu ciljnu tvar u tijelu.

LOQTORZI se primjenjuje u odraslih za liječenje:

- jedne vrste raka glave i vrata koji se naziva nazofaringealni karcinom, a nastaje u gornjem dijelu ždrijela iza nosa i blizu baze lubanje. Primjenjuje se kada se rak proširio na druge dijelove tijela ili se vratio nakon prethodnog liječenja i ne može se kirurški ukloniti.
- vrste raka jednjaka koji se naziva planocelularni karcinom jednjaka. Primjenjuje se kada se rak ne može kirurški ukloniti, kada se vratio nakon prethodnog liječenja ili se proširio na druge dijelove tijela.

LOQTORZI se daje u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka. Važno je da također pročitate upute o lijeku za te lijekove. Ako imate dodatnih pitanja o lijeku LOQTORZI ili tim drugim lijekovima, obratite se liječniku.

Toripalimab, djelatna tvar u lijeku LOQTORZI, djeluje tako da se veže za ciljni protein koji se naziva receptor programirane stanične smrti 1 (PD-1). PD-1 može isključiti aktivnost T stanica (vrste bijelih krvnih stanica koje čine dio imunskog sustava, prirodne obrane tijela), što sprječava imunski sustav da se bori protiv raka. Vezanjem na PD-1, toripalimab blokira njegovu aktivnost i tako ga sprječava da isključi Vaše T stanice. To pomaže da se njihova aktivnost protiv raka pojača.

2. Što morate znati prije nego počnete primati LOQTORZI

Ne smijete primiti LOQTORZI

- ako ste alergični na toripalimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite LOQTORZI:

- ako imate autoimunostnu bolest (bolest u kojoj tijelo napada svoje vlastite stanice)
- ako imate problema s plućima ili s disanjem (pod nazivom pneumonitis)
- ako Vam je rečeno da Vam se rak proširio na mozak
- ako imate aktivnu virusnu infekciju jetre, uključujući hepatitis B (HBV) ili hepatitis C (HCV)
- ako imate aktivnu tuberkulozu (TBC)
- ako imate infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS)
- ako imate oštećenje jetre
- ako imate oštećenje bubrega
- ako Vam je presađen solidni organ ili koštana srž (matične stanice) za što su se koristile matične stanice darivatelja (alogenične stanice)
- ako trenutno uzimate lijekove za potiskivanje aktivnosti imunostnog sustava. Primjeri tih lijekova su kortikosteroidi, kao što je prednizon.

LOQTORZI djeluje na Vaš imunostni sustav i može uzrokovati upalu u nekim dijelovima tijela. Rizik od tih nuspojava može biti povećan ako već imate autoimunostnu bolest (bolest u kojoj tijelo napada vlastite stanice). Moguća su i česta razbuktavanja Vaše autoimunosne bolesti, koja su u većini slučajeva blaga.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku prije nego što primite LOQTORZI.

Kad primite LOQTORZI, možete razviti neke ozbiljne nuspojave. Te nuspojave mogu biti životno opasne i mogu se pojaviti bilo kada tijekom liječenja ili čak nakon završetka liječenja. Možete imati više od jedne nuspojave istovremeno.

Ako imate bilo koje od sljedećih stanja, odmah se javite ili otiđite liječniku:

- upala pluća (pneumonitis), što može uključivati simptome nedostatka zraka, boli u prsima ili kašlja
- upala debelog crijeva (kolitis), što može uključivati simptome proljeva ili učestalije stolice no obično, crne, katranaste, ljepljive stolice ili stolice s primjesama krvi ili sluzi, jakih bolova u trbuhu ili osjetljivost trbuha na dodir
- upala jetre (hepatitis), što može uključivati simptome mučnine i povraćanja, smanjene gladi, boli na desnoj strani trbuha, žute boje kože ili bjeloočnica, tamne boje mokraće ili lakšeg krvarenja ili nastajanja modrica nego obično
- upala žlijezda s unutarnjim izlučivanjem (osobito štitnjače, hipofize i nadbubrežnih žlijezdi), što može uključivati simptome ubrzanog rada srca, gubitka na težini, pojačanog znojenja, dobitka na težini, ispadanja kose, osjećaja hladnoće, zatvora, dubljeg glasa, bolova u mišićima, omaglice ili nesvjestice, glavobolja koje ne prolaze ili neobične glavobolje
- šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu (kiselina u krvi koja nastaje zbog šećerne bolesti), što može uključivati simptome osjećaja pojačane gladi ili žeđi, potrebe za češćim mokrenjem ili gubitka na težini, osjećaja umora ili mučnine, bola u trbuhu, ubrzanog i dubokog disanja, smetenosti, neobične pospanosti, slatkastog mirisa daha, slatkog ili metalnog okusa u ustima ili drugačijeg mirisa mokraće ili znoja
- upala bubrega (nefritis), što može uključivati simptome promjene količine i boje mokraće
- upala kože, što može uključivati simptome osipa, svrbeža, stvaranja mjehura na koži, guljenja kože ili ranica na koži i/ili ranica u ustima ili na sluznici nosa, grla ili genitalnog područja
- upala srčanog mišića (miokarditis), što može uključivati simptome nedostatka zraka, nepravilnog rada srca, osjećaja umora ili boli u prsima
- upala mišića (miozitis), što može uključivati simptome boli u mišićima ili slabosti mišića
- upala srednje očne ovojnice, sloja oka ispod bjeloočnice (uveitis), što može uključivati promjene vida

- upala gušterače (pankreatitis), što može uključivati simptome boli u trbuhu, mučnine i povraćanja
- upala mokraćnog mjehura (cistitis), što može uključivati simptome bolnog mokrenja i krvi u mokraći.
- upala zglobova (artritis/artralgija), što može uključivati simptome bolnih, crvenih ili otečenih zglobova ili trajnog oštećenja zglobova
- reakcije na infuziju, što može uključivati simptome vrućice, zimice, svrbeža ili osipa, mučnine i niskog krvnog tlaka
- tegobe u drugim dijelovima tijela (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“)

Liječnik Vam može dati druge lijekove kako bi spriječio teže komplikacije i ublažio Vam simptome, može Vam odgoditi primjenu sljedeće doze lijeka LOQTORZI ili prekinuti liječenje lijekom LOQTORZI. Imajte na umu da se ti znakovi i simptomi ponekad kasno pojave i da mogu nastati tjednima ili mjesecima nakon zadnje doze. Prije liječenja, liječnik će provjeriti Vaše opće zdravstveno stanje. Također će Vam tijekom liječenja raditi krvne pretrage.

Pri primjeni lijeka LOQTORZI može doći do odbacivanja presatka solidnog organa (kao što su presatci bubrega, pluća, srca ili jetre) u bolesnika kojima su presađeni takvi organi ili do komplikacija, uključujući bolest presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host-disease*, GVHD), u osoba kojima je presađena koštana srž (matične stanice) uzeta od darivatelja matičnih stanica (alogenična). Te komplikacije mogu biti teške i dovesti do smrti. Mogu nastati ako Vam je u prošlosti presađen organ ili ako će biti presađen u budućnosti. Liječnik će kod Vas nadzirati eventualnu pojavu znakova i simptoma tih komplikacija, koje mogu uključivati kožni osip, upalu jetre, bol u trbuhu ili proljev.

Djeca i adolescenti

LOQTORZI se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zato što lijek nije ispitan u bolesnika u dobi manjoj od 18 godina.

Drugi lijekovi i LOQTORZI

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru

- ako uzimate lijekove koji potiskuju aktivnost imunosnog sustava, kao što su kortikosteroidi (poput prednizona). Ti lijekovi mogu ometati djelovanje lijeka LOQTORZI. Međutim, nakon što ste primili terapiju lijekom LOQTORZI, liječnik Vam može dati kortikosteroide kako bi se smanjile nuspojave koje mogu nastati uz lijek LOQTORZI. Kortikosteroide možete dobiti i prije nego što primite lijek LOQTORZI u kombinaciji s kemoterapijom kako bi se spriječile i/ili uklonile mučnina, povraćanje i druge nuspojave uzrokovane kemoterapijom.
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Nemojte uzimati nikakve druge lijekove za vrijeme liječenja a da prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom.

Trudnoća

- Ne smijete primiti LOQTORZI ako ste trudni osim ako to liječnik nije izričito preporučio.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.
- LOQTORZI može imati štetne učinke na Vaše nerođeno dijete ili prouzročiti njegovu smrt.
- Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja lijekom LOQTORZI i još najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze.

Dojenje

- Ako dojite, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.
- Ne smijete dojit za vrijeme liječenja i još najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze lijeka LOQTORZI.
- Nije poznato prelazi li lijek LOQTORZI u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

LOQTORZI može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih nuspojava kao što su osjećaj omaglice ili umora. Nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima ako niste sigurni da se dobro osjećate.

LOQTORZI sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, prije nego što ga primite, lijek LOQTORZI bit će pomiješan s otopinom koja sadrži natrij. Ako ste na prehrani s ograničenim unosom soli, obratite se svom liječniku.

LOQTORZI sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 1,2 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 6 ml, što odgovara 0,2 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se daje LOQTORZI

LOQTORZI ćete primiti u bolnici ili na klinici pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju raka.

Preporučena doza je 240 mg svaka 3 tjedna. Primijenit će Vam ga liječnik u obliku infuzije (kap po kap, tzv. drip) u venu. Infuzija će prvi put trajati oko 60 minuta. Pri primjeni sljedećih doza, trajanje infuzije može biti smanjeno na 30 minuta.

Liječnik će odlučiti koliki broj terapija morate primiti.

LOQTORZI se daje u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka. Prvo ćete dobiti LOQTORZI, a zatim druge lijekove.

Ako ste zaboravili na termin primanja lijeka LOQTORZI

Odmah se obratite liječniku ili bolnici kako biste dobili novi termin. Iznimno je važno da ne propustite primiti dozu ovog lijeka.

Ako prestanete primati lijek LOQTORZI

S prestankom liječenja može prestati učinak lijeka. Nemojte prekinuti liječenje lijekom LOQTORZI ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Važne informacije iz ove upute o lijeku nalaze se na kartici s upozorenjima za bolesnika koju Vam je dao liječnik. Važno je da čuvate tu karticu s upozorenjima za bolesnika i pokažete je partneru ili njegovateljima.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave koje mogu dovesti do hospitalizacije ili smrti po učestalosti su prikazane u daljnjem tekstu.

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- upala pluća (pneumonitis)
- upala kože (imunolosno posredovane kožne reakcije)
- upala jetre (hepatitis)
- upala srčanog mišića (miokarditis)

- upala mišića (miozitis)
- upala debelog crijeva (kolitis)
- upala nadbubrežnih žlijezda (adrenalna insuficijencija)
- upala bubrega (nefritis)
- smanjen broj krvnih pločica (imunosno uzrokovana trombocitopenija)
- upala štitnjače (hipertireoza/tireoiditis)
- upala štitnjače (hipotireoza)
- upala stanica koje proizvode inzulin (šećerna bolest / hiperglikemija)
- upala hipofize (hipofizitis)
- reakcije na infuziju

Rijetko (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba)

- upala gušterače (pankreatitis)
- upala mokraćnog mjehura (cistitis)
- upala zglobova (artritis/artralgija)

Tegobe u drugim dijelovima tijela / druge imunosno posredovane nuspojave (učestalost im se ne može procijeniti iz dostupnih podataka o toripalimabu, ali zabilježene su uz ovu skupinu lijekova)

- upala mozga (encefalitis), što može uključivati simptome kao što su smetenost, vrućica, problemi s pamćenjem ili napadaji
- mijastenički sindrom, stanje u kojem mišići slabe i vrlo brzo nastupa umor mišića
- upala živaca, uključujući Guillain-Barréov sindrom: simptomi mogu uključivati slabost mišića ruku ili nogu ili lica, dvoslike i trnce u šakama i stopalima
- rabdomioliza, čiji simptomi mogu uključivati ukočenost mišića i zglobova, grč mišića
- odbacivanje presađenog organa
- upala srednje očne ovojnice (uveitis)

Ako primijetite bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava, zatražite hitnu liječničku pomoć ili se odmah obratite svojem liječniku.

Sljedeće su nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima toripalimaba:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjeni apetit
- gubitak na težini
- umor (osjećaj umora)
- pireksija (vrućica)
- kašalj
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- bol
- mučnina
- povraćanje
- proljev/kolitis (upala debelog crijeva)
- zatvor
- neuropatija (oštećenje živaca)
- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- trombocitopenija (nizak broj krvnih pločica, stanica koje pomažu zgrušavanju krvi)
- leukopenija (nizak broj bijelih krvnih stanica)
- neutropenija (nizak broj neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica)
- infekcija gornjih dišnih puteva (infekcija nosa i grla)
- hiponatrijemija (niske razine natrija u krvi)
- hipoproteinemija (niske razine proteina u krvi)
- hipokalijemija (niske razine kalija u krvi, što može uzrokovati slabost, mišićne grčeve, trnce i poremećaj srčanog ritma)

- hiperglikemija (visoke razine glukoze u krvi)
- hiperuricemija (visoke razine mokraćne kiseline, nusproizvoda metabolizma, u krvi)
- hiperbilirubinemija (visoke razine bilirubina, produkta razgradnje crvenih krvnih stanica u krvi, što može uzrokovati žutu boju kože i bjeloočnica)
- proteinurija (višak proteina u mokraći)
- hematurija (krv u mokraći)
- osip uključujući upalu kože, svrbež kože, pojavu mjehura na koži, guljenje kože ili pojavu ranica na koži, promjene slične aknama na koži
- pruritus (svrbež)
- bol u mišićima i kostima
- hipotireoza (smanjena funkcija štitnjače s umorom, dobitkom na težini i promjenama kože i kose)
- aritmija (neuobičajen ili nepravilan rad srca)
- odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije
- odstupanja u rezultatima testova funkcije štitnjače
- odstupanja u rezultatima testova razine lipida u krvi
- odstupanja u rezultatima testova analize mokraće

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- povraćanje, nadimanje i širenje trbuha, povrat želučane kiseline u jednjak, krv u stolici
- usporen prolazak sadržaja crijeva i začepljenje crijeva
- ranice ili osjećaj žarenja u ustima, desnama, grlu ili jednjaku, suha usta, zubobolja
- prekomjerno aktivna štitnjača
- zimica, bolest slična gripi
- bol (u mišićima, kostima, limfnim čvorovima, prsima)
- očni poremećaj (suhoća ili svrbež oka, katarakta)
- oštećenje bubrega
- nedostatak zraka, upala pluća, tekućina oko pluća, krvarenje iz nosa, iskašljavanje krvi, začepljenost ili nadražaj gornjih dišnih puteva
- smanjenje broja krvnih pločica (lakši nastanak modrica ili krvarenja)
- teškoće sa spavanjem, promjene raspoloženja
- noćno znojenje, pojačano znojenje
- upala živaca koja uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol, glavobolja, omaglica
- infekcija pluća, infekcija mokraćnog sustava, infekcija (nepoznata vrsta ili mjesto), infekcije uha, gljivične infekcije usne šupljine, infekcija herpes virusom
- mrljaste promjene boje kože (uključujući gubitak pigmentacije, vitiligo), gubitak kose, suha koža, promjene boje kose, pojačana osjetljivost na sunčevu svjetlost, guljenje kože ili ranice na koži
- mišićna slabost
- upala jetre
- visok ili nizak krvni tlak, krvni ugrušci, karcinomska bol
- poremećaj uha, bol u uhu, zvonjenje, gubitak sluha, zamagljen vid
- infekcija pluća, infekcija gornjih dišnih puteva, infekcija mokraćnog sustava

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- upala želuca
- upala gušterače
- šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu
- bol u mišićima
- nepodnošenje visokih ili niskih temperatura, žeđ
- teškoće s disanjem, piskanje pri disanju, promuklost
- začepljenost sinusa, neuobičajeni zvuk glasa
- reakcije povezane s infuzijom lijeka
- promjene osjeta okusa, omamljenost, govorni poremećaj

- konjunktivitis, gingivitis, infekcije kože i potkožnog tkiva
- upala zglobova, ispupčenje diska, mišićni grčevi
- bol jetre, upala žučnog mjehura
- smanjeno lučenje hormona nadbubrežnih žlijezdi, upala hipofize, žlijezde smještene na bazi mozga, upala štitnjače
- nakupljanje tekućine oko srca, upala srčanog mišića, oštećenje srčanog mišića
- krvarenje tumora, ruptura tumora
- genitalni edem, edem skrotuma
- upala oka (koja uzrokuje bol u oku i crvenilo oka), tegobe s koordiniranim pokretima očiju, oticanje vidnog živca
- alergijska reakcija

Rijetko (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba)

- plin u crijevnoj stijenci, gubitak osjeta u usnoj šupljini, oticanje ili promjena boje jezika
- upala opni koje obavijaju pluća, povećana količina iskašljaja
- zadebljanje glasnica
- divertikulitis
- upala kože (zadebljane, katkad ljuskave izrasline na koži, kronični svrbež ili ljuskanje, bol kože)
- upala mišića, koja može uključivati bol ili slabost mišića (miozitis) i može biti povezana s osipom (dermatomiozitis)
- upala potkožnog masnog tkiva, modrice na koži
- prekomjerno aktivna paratireoidna žlijezda, smanjena aktivnost hipofize
- paraliza udova, poremećaj pozornosti
- ispupčenje na stijenci aorte
- neuobičajena menstruacija
- vaginalni iscjedak ili svrbež ili bol kože oko rodnice
- gubitak sluha, osjećaj gubljenja ravnoteže
- oticanje, svrbež vjeđa, dalekovidnost
- infekcija (pogoršanje hepatitisa B)

Obratite se svojem liječniku ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava.

Promjene u rezultatima pretraga

LOQTORZI sam ili u kombinaciji može uzrokovati promjene u rezultatima pretraga koje Vam provodi liječnik. To uključuje:

- promjene u rezultatima testova jetrene funkcije (uključujući povećane količine jetrenih enzima kao što su aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, gama-glutamil transferaza ili alkalna fosfataza u krvi)
- promjene u rezultatima testova bubrežne funkcije (povećane količine kreatinina i drugih otpadnih tvari, mokraćne kiseline, ureje u krvi; povećanje broja stanica ili količine proteina u mokraći, neuobičajena količina otpadnih produkata u mokraći)
- povišenu razinu enzima koji razgrađuje masti i enzima koji razgrađuje škrob
- smanjenu količinu kalija, kalcija, natrija, magnezija, klorida, fosfata i proteina u krvi
- povećanu količinu kalcija, kalija, magnezija, natrija ili fosfata u krvi
- povišenu razinu mišićnih enzima u krvi
- promjene u rezultatima testova funkcije štitnjače; pozitivan nalaz antitireoidnih protutijela, povećanje tjelesne težine
- promjene u količini lipida i proteina u krvi
- promjene acidobazne ravnoteže u krvi
- smanjenje broja više od jedne vrste krvnih stanica (bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica, krvnih pločica)
- povećanje broja bijelih krvnih stanica, neutrofila, neuobičajen broj eozinofila, povećan broj krvnih pločica,
- smanjene ili povišene razine hormona žlijezda s unutarnjim izlučivanjem u krvi
- promjene u rezultatima srčanih pretraga.

Prijavljivanje mogućih nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati LOQTORZI

LOQTORZI ćete primati u bolnici ili na klinici, a za njegovo čuvanje bit će zaduženi zdravstveni radnici.

Ako dobijete kutiju lijeka LOQTORZI, trebate ga čuvati na sljedeći način:

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Nakon razrjeđivanja, ako se razrijeđena otopina ne primijeni odmah, može se čuvati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) do 8 sati ili na temperaturi od 2 °C to 8 °C do 24 sata od trenutka razrjeđivanja do kraja primjene. Ova razdoblja uključuju vrijeme od razrjeđivanja do kraja primjene. Nemojte primijeniti lijek ako sadrži vidljive čestice.
- Nemojte čuvati ostatak neprimijenjenog lijeka za kasniju primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što LOQTORZI sadrži

- Djelatna tvar je toripalimab.

Jedna bočica od 6 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 240 mg toripalimaba.

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 40 mg toripalimaba.

- Drugi sastojci su citratna kiselina hidrat, manitol, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat (pogledajte dio 2 „LOQTORZI sadrži natrij”) i voda za injekcije.

Kako LOQTORZI izgleda i sadržaj pakiranja

LOQTORZI se isporučuje kao bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina koja ne sadrži vidljive čestice.

Dostupan je u kutijama koje sadrže jednu bočicu od stakla koja sadrži 6 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Deutschland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Nederland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Eesti

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

Norge

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tlf: +353 89 942 9116

Ελλάδα

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

Österreich

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

España

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

Polska

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 30 14 40 00

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Slovenija

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

Ísland**Slovenská republika**

Topalliance Biosciences Europe Limited
Simi: +353 89 942 9116

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Topalliance Biosciences Europe Limited
Τηλ: +353 89 942 9116

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 35 22 00

Latvija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema

- Vizualno pregledajte otopinu da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju. Otopina je bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta. Ako su prisutne vidljive čestice, bočicu bacite.
- Razrijedite lijek LOQTORZI prije intravenske primjene.
- Izvucite potrebni volumen lijeka LOQTORZI i polako ga ubrizgajte u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida. Laganim okretanjem bočice promiješajte razrijeđenu otopinu. Nemojte je tresti. Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 1 mg/ml i 3 mg/ml.

Primjena

- Primijenite razrijeđenu otopinu intravenski pomoću infuzijske pumpe sa sterilnim linijskim filtrom (veličine pora od 0,2 µm ili 0,22 µm).
- Prva infuzija: primijenite u trajanju od najmanje 60 minuta.
- Sljedeće infuzije: ako tijekom prve infuzije nije bilo reakcija povezanih s infuzijom, sljedeće infuzije mogu biti primijenjene u trajanju od 30 minuta.
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove kroz istu intravensku liniju.
- Kad se primjenjuje istog dana kad i kemoterapija, lijek LOQTORZI treba primijeniti prije kemoterapije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.