

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

LOQTORZI 240 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

240 mg toripalimabot tartalmaz oldatos infúzióhoz való koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 40 mg toripalimabot tartalmaz milliliterenként.

A toripalimab immunglobulin G4 (IgG4) típusú humanizált monoklonális antitest (mAb), amelyet kínai hörcsög ováriumsejtekből rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag

Minden 6 ml-es injekciós üveg kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot és 1,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy világossárga színű, látható szemcséktől teljes mértékben mentes oldat. A koncentrátum oldatos infúzióhoz pH-értéke 5,5-6,5, ozmolalitása pedig 260-340 mOsmol/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A LOQTORZI ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinálva olyan felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott, akik kiújuló, műtétrel vagy sugárterápiával nem kezelhető vagy metasztatikus nasopharyngealis carcinomában szenvednek.

A LOQTORZI ciszplatinnal és paklitaxellel kombinálva olyan felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott, akik nem reszekálható, előrehaladott stádiumú, kiújuló, vagy metasztatikus oesophagealis laphámsejtes carcinomában szenvednek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát egy daganatos betegségek kezelésében tapasztalt szakorvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A LOQTORZI ajánlott adagolási rendje 3 hetente 240 mg intravénás infúzióban, amelyet az első alkalommal 60 perc alatt adnak be. Ha az első infúzió beadása során nem jelentkeztek jelentős infúzióval összefüggő reakciók, a további infúziók 30 perc alatt adhatók be.

A kezelést a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig, illetve legfeljebb 24 hónapig kell folytatni.

Dózismódosítások

A mellékhatások miatt javasolt módosítások az 1. táblázatban láthatók.

Olvassa el a LOQTORZI-val kombinációban alkalmazandó egyéb készítmények alkalmazási előírásait is.

1. táblázat: A LOQTORZI-kezelés javasolt módosításai

Mellékhatás	Súlyosság ¹	Kezelés módosítása
Immunmediált mellékhatások		
Pneumonitis	2. fokozat	Szüneteltetés ²
	3. vagy 4. fokozat	Végleges leállítás
Hasmenés/colitis	2. vagy 3. fokozat	Szüneteltetés ²
	4. fokozat	Végleges leállítás
Hepatitis	A glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT)/glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) szintje a normál érték felső határának (ULN, upper limit of normal) több mint 3-szorosára, de legfeljebb 5-szörösére emelkedik vagy Az összbilirubinszint az ULN több mint 1,5-szeresére, de legfeljebb 3-szorosára emelkedik	Szüneteltetés ²
	A GOT vagy GPT szintje az ULN több mint 5-szörösére emelkedik vagy Az összbilirubinszint az ULN több mint 3-szorosára emelkedik	Végleges leállítás
Endocrinopathiák	2–4. fokozatú mellékvese-elégtelenség vagy hypophysitis	A kezelés szüneteltetése a hormonpótló kezelés melletti klinikailag stabil állapot kialakulásáig ²
	3. vagy 4. fokozatú hyperthyreosis vagy thyroiditis	A kezelés szüneteltetése a megfelelő orvosi kezelés melletti klinikailag stabil állapot kialakulásáig
	3–4. fokozatú diabetes mellitus	A kezelés szüneteltetése az antihyperglycaemiás (inzulin-) kezelés melletti klinikailag stabil állapot kialakulásáig

Mellékhatás	Súlyosság ¹	Kezelés módosítása
Immunmediált mellékhatások		
	1–4. fokozatú hypothyreosis	Hormonpótló kezelés a toripalimab-kezelés megszakítása nélkül
Veseműködési zavarral járó nephritis	2–3. fokozatú vérkreatininszint-emelkedés	Szüneteltetés ²
	4. fokozatú vérkreatininszint-emelkedés	Végleges leállítás
Exfoliatív bőrreakciók	Feltételezett Stevens–Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermalis necrolysis (TEN) vagy eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer okozta bőrkiütés (DRESS)	Szüneteltetés ²
	Igazolt SJS, TEN vagy DRESS	Végleges leállítás
Myocarditis	2., 3. vagy 4. fokozat	Végleges leállítás
Myositis	2–3. fokozat	Szüneteltetés vagy végleges leállítás a súlyosságától függően ²
	4. fokozat	Végleges leállítás
Egyéb mellékhatások (ideértve többek között a következőket: neurológiai toxicitások, pancreatitis, iritis, uveitis, immunmediált cystitis és immunmediált gyulladásos arthritis)	2–3. fokozat	Szüneteltetés vagy végleges leállítás a típusától és súlyosságától függően ²
	4. fokozat	Végleges leállítás
Az infúzióval összefüggő reakciók		
Az infúzióval összefüggő reakciók	1. vagy 2. fokozat	Az infúzió megszakítása vagy lelassítása
	3. vagy 4. fokozat	Az infúziót le kell állítani. Végleges leállítás

¹ A National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, a National Cancer Institute által meghatározott, a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia) 5.0-s verziója alapján

² A LOQTORZI adagolásának folytatása azoknál a betegeknél, akiknél a kortikoszteroid-kezelés csökkentése után 0–1. fokozatúvá vált a betegség. A kezelést véglegesen abba kell hagyni, ha a szteroidkezelés megkezdését követő 12 héten belül a mellékhatás súlyossága nem csökken 1. fokozatú alá, vagy a szteroidkezelés megkezdését követő 12 héten belül a prednizon (vagy ezzel egyenértékű készítmény) adagját nem lehet napi 10 mg-ra vagy kevesebbre (vagy ezzel egyenértékű mennyiségűre) csökkenteni, illetve endocrinopathiák esetén a hormonpótló terápia mellett a beteg klinikai állapota nem stabilizálható.

Betegkártya

A LOQTORZI-t felíró orvosnak tájékoztatnia kell a betegét a betegkártyáról, elmagyarázva, mi a teendő, ha a beteg valamely immunmediált mellékhatás bármely tünetét észleli. Az orvos minden ilyen betegének átad egy betegkártyát.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra a 65. életévüket betöltött betegeknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe, vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat a dózissal kapcsolatos ajánlások tekintetében (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél. Közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem áll rendelkezésre elegendő adat a dózissal kapcsolatos ajánlások tekintetében (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A LOQTORZI biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülő esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A LOQTORZI kizárólag intravénásan alkalmazható, és infúzióban kell beadni. Az első infúziót infúziós pumpával, (0,2 mikron vagy 0,22 mikron pórusátmérőjű) beépített szűrőn keresztül, 60 perc alatt kell beadni. Ha az első infúzió beadása során nem jelentkeztek infúzióval összefüggő reakciók, a további infúziók 30 perc alatt adhatók be.

Egyazon infúziós szereléken keresztül nem szabad más gyógyszert beadni.

Ha a kemoterápiával azonos napon alkalmazzák, a LOQTORZI-t a kemoterápia előtt kell beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Immunmediált mellékhatások

A programozott sejthalál receptorfehérje-1/programozott sejthalál-ligandum-1 (PD-1/PD-L1) útvonalat gátló antitestekkel, így például a toripalimabbal kezelt betegeknél felléphetnek immunmediált mellékhatások, amelyek súlyosak vagy akár halálos kimenetelűek is lehetnek. Habár immunmediált mellékhatások általában a PD-1/PD-L1-gátló antitestekkel történő kezelés közben lépnek fel, a tünetek a kezelés leállítása után is jelentkezhetnek. Immunmediált mellékhatások bármely szervben vagy szövetben kialakulhatnak, és egyszerre több szervrendszert is érinthetnek. A fontosabb immunmediált mellékhatások jelen pontban ismertetett felsorolása nem tartalmazza az összes lehetséges súlyos vagy halálos immunmediált mellékhatást.

A PD-1/PD-L1-gátló antitestek biztonságos alkalmazásához elengedhetetlen az esetleges immunmediált mellékhatások korai felismerése és kezelése. A betegeknél szorosan monitorozni kell, hogy nem jelennek-e meg náluk immunmediált mellékhatásokra utaló jelek, tünetek. A kezelés megkezdésekor és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a klinikai kémiai paramétereket, többek között a májenzim-, a kreatinin- és a pajzsmirigyfunkciós értékeket. Immunmediált mellékhatások gyanúja esetén ezeket megfelelően ki kell vizsgálni az egyéb kiváltó okok kizárása érdekében (a fertőzést is beleértve). Azonnal el kell kezdeni az orvosi kezelést, beleértve adott esetben a szakorvosi konzultációt is.

A mellékhatás típusától és súlyosságától függően a toripalimab-kezelést szüneteltetni kell vagy véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont). Ha a toripalimab-kezelést meg kell szakítani vagy véglegesen le kell állítani, szisztémás kortikoszteroid- (1-2 mg/ttkg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű) terápiát kell alkalmazni, amíg a mellékhatás súlyossága már nem haladja meg az 1. fokot. Ha myocarditis gyanúja merül fel, szteroidokat kell alkalmazni nagy dózisban (pl. intravénás metilprednizolont 1 g/nap dózisban, 3-5 napig). Amikor a mellékhatás súlyossága már nem haladja meg az 1. fokot, meg kell kezdeni a kortikoszteroidok fokozatos csökkentését. Azoknál a betegeknél, akiknél az immunmediált mellékhatások nem kontrollálhatók kortikoszteroid-terápiával, megfontolandó más szisztémás immunszuppresszánsok adása. Endocrinopathiák esetén indokolt esetben hormonpótló terápia indítható.

A toripalimab-kezelés újra elkezdhető a toripalimab utolsó dózisát követő 12 héten belül, ha a mellékhatás súlyossága ≤ 1 . fokozatúvá vált, és a kortikoszteroid-adagot napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékűre csökkentették.

A toripalimab-kezelést véglegesen le kell állítani bármely 3. fokozatú immunmediált mellékhatás kiújulása esetén és bármilyen 4. fokozatú immunmediált toxicitás esetében, kivéve azokat az endocrinopathiákat, amelyek hormonpótlással kontrollálhatók (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A szisztémás szteroidokat nem feltétlenül igénylő mellékhatásokra (pl. endocrinopathiák és bőrreakciók) vonatkozó toxikológiai kezelési irányelvek az alábbiakban kerülnek tárgyalásra.

Az obszervációs vizsgálatokból származó adatok alapján a már fennálló autoimmun betegségben (AIB) szenvedő betegeknél az immunellenőrzőpont-gátló terápiát követően megnövekedhet az immunmediált mellékhatások kockázata, az autoimmun betegségben nem szenvedőknél megfigyelt kockázathoz képest. Ezenkívül a fennálló autoimmun betegség fellángolása is gyakran fordult elő, azonban ezek többsége enyhe és kezelhető volt.

Immunmediált pneumonitis

A toripalimab immunmediált pneumonitist okozhat (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell, hogy nem jelentkeznek-e náluk a pneumonitis jelei, tünetei. Gyanított pneumonitis igazolására radiológiai képalkotást kell végezni, valamint ki kell zárni az egyéb okokat. Módosítani kell a toripalimab-kezelést, és kortikoszteroid-terápiát kell elkezdeni, ahogyan az klinikailag indokolt (lásd 4.2 pont és a kortikoszteroid-kezelésre vonatkozó utasításokat a fenti 4.4 pontban).

Immunmediált colitis

A toripalimab immunmediált colitist okozhat, amely hasmenés formájában jelentkezhet (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell, a colitis jelei és tünetei észlelése érdekében, melyek a toripalimab-kezelés módosításával, hasmenés elleni szerekekkel vagy kortikoszteroidokkal kezelendők, ahogyan az klinikailag indokolt (lásd 4.2 pont és a kortikoszteroid-kezelésre vonatkozó utasításokat a fenti 4.4 pontban). Kortikoszteroidra nem reagáló colitis esetén fontolja meg a fertőzéssel kapcsolatos vizsgálatok megismétlését az egyéb etiológiák kizárása érdekében. Cytomegalovírus- (CMV-) fertőzésről, illetve a fertőzés újraaktiválódásáról számoltak be más PD-1-/PD-L1-gátló antitesteket kapó, kortikoszteroidokra nem reagáló immunmediált colitisben szenvedő betegeknél.

Hepatotoxicitás és immunmediált hepatitis

A toripalimab immunmediált hepatitist okozhat (lásd 4.8 pont). A betegeknél a májfunkció változásait rendszeresen, illetve a klinikai értékelés alapján indokolt gyakorisággal monitorozni kell. A betegeknél módosítani kell a toripalimab-kezelést (lásd 4.2 pont), és kortikoszteroid-terápiát kell alkalmazni, ahogyan az klinikailag indokolt (lásd a kortikoszteroid-kezelésre vonatkozó utasításokat a 4.4 pontban).

Immunmediált endocrinopathiák

Mellékvese-elégtelenség

A toripalimab elsődleges vagy másodlagos mellékvese-elégtelenséget okozhat (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell, hogy nem jelentkeznek-e náluk a mellékvese-elégtelenség klinikai jelei,

tünetei. 2–4. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a toripalimab-kezelést mindaddig szüneteltetni kell, amíg a beteg fiziológiás hormonpótló terápia mellett klinikailag stabil nem lesz (lásd 4.2 pont).

Hypophysitis

A toripalimab immunmediált hypophysitist okozhat (lásd 4.8 pont). A hypophysitis térszűkítő folyamatokhoz társuló akut tünetekkel, például fejfájással, photophobiával vagy látótérkieséssel járhat. A hypophysitis hypopituitarismust okozhat. A betegeket monitorozni kell, hogy nem jelentkeznek-e náluk a hypophysitis jelei, tünetei. 2–4. fokozatú hypophysitis esetén a toripalimab-kezelést mindaddig szüneteltetni kell, amíg a beteg fiziológiás hormonpótló terápia mellett klinikailag stabil nem lesz (lásd 4.2 pont).

Pajzsmirigy-rendellenességek

A toripalimab immunmediált pajzsmirigy-rendellenességeket okozhat (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell a pajzsmirigy-rendellenességek jelei és tünetei tekintetében, a kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeresen, illetve amikor az a klinikai értékelés alapján indokolt.

A hypothyreosis kezelhető hormonpótló terápiával a toripalimab-kezelés megszakítása, illetve kortikoszteroidok alkalmazása nélkül (lásd 4.2 pont). A thyreoiditis jelentkezhet egyidejű pajzsmirigyműködési zavarral vagy a nélkül. A thyreoiditis és a hyperthyreosis tünetileg kezelhető, ami akut thyreoiditis esetén pajzsmirigy-szuppressziós kezelést és/vagy kortikoszteroid-terápiát jelenthet. 3. vagy magasabb fokozatú thyreoiditis vagy hyperthyreosis esetén a toripalimab-kezelést meg kell szakítani, amíg a rendellenesség orvosi kezeléssel kontrollálható nem lesz, és a beteg klinikailag stabillá nem válik. A betegeket monitorozni kell hypothyreosis tekintetében, amely a hyperthyreosist és a thyreoiditist követheti. A megfelelő hormonpótlás biztosítása érdekében monitorozni kell a pajzsmirigyfunkciót és a hormonszinteket.

1-es típusú diabetes mellitus, amely diabeteses ketoacidosisal járhat

A toripalimab immunmediált 1-es típusú diabetes mellitust okozhat (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hyperglykaemiát és a diabetes-szel összefüggő egyéb jeleket és tüneteket. Inszulin-kezelést kell alkalmazni az 1-es típusú diabetes kezelésére, ahogyan az klinikailag indokolt, továbbá 3. fokozatú vagy súlyosabb hyperglykaemia esetén a toripalimab adását szüneteltetni kell. A toripalimab-kezelés akkor folytatható, ha a diabetes megfelelő kezeléssel (beleértve az inzulin-terápiát is) kontrollálható és a beteg klinikailag stabillá válik (lásd 4.2 pont).

Immunmediált nephritis

A toripalimab immunmediált nephritist okozhat (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a vesefunkció változásait, valamint ki kell zárni a veseműködési zavar egyéb okait. A toripalimab-kezelést módosítani kell (lásd 4.2 pont), és kortikoszteroid-terápiát kell elkezdeni, ahogyan az klinikailag indokolt (lásd a kortikoszteroid-kezelésre vonatkozó utasításokat a fenti 4.4 pontban).

Immunmediált cutan mellékhatások

A toripalimab immunmediált bőrkiütést vagy dermatitist okozhat (lásd 4.8 pont). A PD-1-/PD-L1-gátló antitesteket kapó betegeknél exfoliatív dermatitist, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer okozta bőrkiütést, valamint toxikus epidermalis necrolysis jelentettek.

A betegeket monitorozni kell a cutan mellékhatások tekintetében, melyek a toripalimab-kezelés módosításával (lásd 4.2 pont) és kortikoszteroidokkal kezelendők, ahogyan az klinikailag indokolt (lásd a kortikoszteroid-kezelésre vonatkozó utasításokat a fenti 4.4 pontban).

Immunmediált myocarditis

A toripalimab immunmediált myocarditist okozhat (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell, hogy nem jelentkeznek-e náluk a myocarditis jelei, tünetei. Ha myocarditis gyanúja merül fel, azonnal szteroidokat kell alkalmazni nagy dózisban és azonnali kardiológiai konzíliumot kell kezdeményezni az aktuális klinikai irányelveknek megfelelő diagnosztikai kivizsgálás céljából. Módosítani kell a toripalimab-kezelést (lásd 4.2 pont), és kortikoszteroid-terápiát kell alkalmazni, ahogyan az klinikailag indokolt (lásd a kortikoszteroid-kezelésre vonatkozó utasításokat a fenti 4.4 pontban). Kiegészítő

immunszuppresszáns kezelés alkalmazása megfontolandó, ha az esemény a kortikoszteroid-terápia megkezdését követő 48 órán belül nem javul.

Immunmediált myositis

A toripalimab immunmediált myositist okozhat (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell, hogy nem jelentkeznek-e náluk a myositis jelei, tünetei. Myositis gyanúja esetén sorozatos vizsgálatokkal monitorozni kell az aldoláz és kreatin-kináz értékeit, és meg kell fontolni a diagnosztikai kivizsgálást az aktuális klinikai irányelveknek megfelelően. Módosítani kell a toripalimab-kezelést (lásd 4.2 pont), és kortikoszteroid-terápiát kell alkalmazni, ahogyan az klinikailag indokolt (lásd a kortikoszteroid-kezelésre vonatkozó utasításokat a fenti 4.4 pontban).

Egyéb immunmediált mellékhatások

A toripalimab hatásmechanizmusa alapján más immunmediált mellékhatások is előfordulhatnak, beleértve potenciálisan súlyos eseményeket is (pl. encephalitis, demyelinizációs neuropathia [beleértve a Guillain-Barré-szindrómát], myasthenia szindróma, sarcoidosis, vasculitis, rhabdomyolysis). Klinikai vizsgálatokban a toripalimabbal kezelt betegek kevesebb mint 1%-ánál jelentett klinikailag jelentős mellékhatások közé tartozik a pancreatitis, az iritis, az uveitis, az immunmediált gyulladásos arthritis és az immunmediált cystitis. A betegeket monitorozni kell az immunmediált mellékhatások jelei és tünetei tekintetében, melyek a toripalimab-kezelés módosításával (lásd 4.2 pont) és kortikoszteroidokkal kezelendők, ahogyan az klinikailag indokolt (lásd a kortikoszteroid-kezelésre vonatkozó utasításokat a fenti 4.4 pontban).

Transzplantációval összefüggő mellékhatások

A forgalombahozatal utáni szakaszban a transzplantált szerv kilökődéséről számoltak be a PD-1-inhibitorokkal kezelt betegeknél. A toripalimab-kezelés növelheti a szervtranszplantáltaknál a kilökődés kockázatát. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell a toripalimab-kezelés előnyeit a lehetséges kilökődés kockázatával szemben.

Allogén haematopoetikus őssejt-transzplantációban (HSCT) részesült betegeknél halálos kimenetelű vagy más súlyos szövődmények léphetnek fel, ha akár az átültetés előtt, akár utána PD-1/PD-L1-gátló antitest-terápiát alkalmaznak. A transzplantációhoz kapcsolódó szövődmények közé tartozhatnak a következők: hiperakut graft-versus-host betegség (GVHD), akut GVHD, krónikus GVHD, hepatikus veno-occlusiv betegség a csökkentett intenzitású kondicionálás után, valamint szteroidot igénylő láz szindróma (azonosított fertőzés nélkül). Ezek a szövődmények annak ellenére felléphetnek, hogy a PD-1/PD-L1-blokád és az allogén HSCT között volt egy köztes beavatkozó terápia. A betegeket szorosan monitorozni kell a transzplantációval kapcsolatos esetleges szövődmények tekintetében, és ilyenek észlelése esetén haladéktalanul be kell avatkozni. Ha allogén HSCT előtt vagy után terveznek PD-1/PD-L1-gátló antitest-terápiát, mindenképpen mérlegelni kell ennek előnyeit és kockázatait.

Az infúzióval összefüggő reakciók

A toripalimab súlyos és potenciálisan életveszélyes infúzióval összefüggő reakciókat okozhat (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell, hogy nem jelentkeznek-e náluk infúzióval összefüggő reakciók jelei, tünetei. Módosítani kell a toripalimab-kezelést, és támogató kezelést kell alkalmazni, ahogyan az klinikailag indokolt (lásd 4.2 pont). Az infúzióval kapcsolatos reakciókat mutató betegek esetében megfontolandó a lázcsillapítóval és antihisztaminnal történő premedikáció a későbbi infúziós reakciók kockázatának csökkentése érdekében.

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

Aktív fertőzés (aktív tuberculosis vagy hepatitis B- vagy C-, illetve HIV-fertőzés), immunhiányos állapot (szisztémás kortikoszteroidok > 10 mg prednizonnal egyenértékű adag a randomizálást követő 2 héten belül), aktív, szisztémás autoimmun betegségek (kivéve a kontrollált hypothyreosist vagy diabetes mellitust), illetve aktív vagy kezeletlen központi idegrendszeri metasztázisok, ≥ 2 -es értékű ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítménypontszám (performance status, PS), vagy a kórelőzményben szereplő interstitialis tüdőbetegség esetén a betegek nem vehettek részt a toripalimabbal végzett klinikai vizsgálatokban. Súlyos vese-, valamint közepes és súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

Adatok hiányában a toripalimabot óvatosan kell alkalmazni ezekben a betegcsoportokban, a beteget érintő előnyök és kockázatok gondos mérlegelése után.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a gyógyszer 1,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 6 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel 0,2 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Formális interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mivel a toripalimab a keringésből katabolizmussal ürül, metabolikus gyógyszer–gyógyszer kölcsönhatások nem várhatóak. A toripalimab nem szubsztrátja a citokróm P450 enzimnek vagy az aktív transzportereknek. A toripalimab nem egy citokin, és nem valószínű, hogy citokinmodulátor lenne. Továbbá nem várható, hogy a toripalimab farmakokinetikai kölcsönhatásba lépne kismolekulás hatóanyagokkal. Nincs bizonyíték olyan kölcsönhatásra, amelyet antitestek esetében a lizoszóma-degradáció nem specifikus clearance-e mediálna.

A toripalimab-kezelés megkezdése előtt kerülni kell a szisztémás kortikoszteroidok vagy immunszuppresszánsok alkalmazását, mivel ezek befolyásolhatják a toripalimab farmakodinámiás aktivitását és hatásosságát. A szisztémás kortikoszteroidok vagy egyéb immunszuppresszánsok azonban alkalmazhatók az immunmediált mellékhatások kezelésére a toripalimab-kezelés megkezdése után (lásd 4.4 pont). A kortikoszteroidok premedikációként is adhatók, toripalimab és kemoterápia együttes alkalmazásakor, antiemetikus profilaxis és/vagy a kemoterápiával összefüggő mellékhatások enyhítése céljából.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők, fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a toripalimab-kezelés ideje alatt és legalább 4 hónapig a toripalimab utolsó adagját követően.

Terhesség

A toripalimab terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Állatokon nem végeztek vizsgálatokat a toripalimabbal. Állatokkal végzett vizsgálatokban azonban kimutatták, hogy a PD-1/PD-L1 útvonal gátlása a fejlődő magzat immunmediált kilökődésének fokozott kockázatával jár és magzatvesztést okozhat (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy a humán G4 immunglobulinok (IgG4) átjutnak a placentán, ezért a toripalimab is átjuthat az anya szervezetéből a fejlődő magzatéba. A toripalimab nem alkalmazható terhesség alatt, illetve olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást, kivéve, ha a klinikai előny meghaladja a lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a toripalimab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ismert, hogy az antitestek (az IgG4-et is beleértve) kiválasztódnak a humán anyatejbe. A szoptatott újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A toripalimab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy kezelést szakítják meg /halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Ha egy nő a toripalimab-kezelés mellett dönt, a toripalimab-kezelés ideje alatt és a toripalimab utolsó adagját követő legalább 4 hónapig nem szabad szoptatnia.

Termékenység

A toripalimab termékenységre kifejtett hatására vonatkozó vizsgálatokat nem végeztek (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A toripalimab kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A toripalimab beadását követően néhány betegnél szédülésről és fáradtságról számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Platinatartalmú kemoterápiával kombinált toripalimab (lásd 4.2 pont)

A platinatartalmú kemoterápiával kombinációban adott toripalimab biztonságosságát a JUPITER-02, illetve a JUPITER-06 vizsgálatban értékelték, 403 nasopharyngealis carcinomában (NPC) vagy oesophagealis laphámsejtes carcinomában (OSCC) szenvedő beteg részvétele mellett, akik 3 hetente 240 mg toripalimabot kaptak. A kezelés medián időtartama ezeknél a betegeknél 6,5 hónap volt (1 nap – 2,1 év). Az alább felsorolt, és a 2. táblázatban feltüntetett gyakoriságok, a vizsgáló által megállapított ok-okozati összefüggéstől függetlenül, a jelentett összes gyógyszer mellékhatáson alapulnak. Ebben a betegpopulációban a leggyakoribb mellékhatás az anaemia (44,9%), a leukopenia (41,7%), a neutropenia (39,0%), a thrombocytopenia (30,3%), a hányinger (29,8%), a hányás (27,3%), a csökkent étvágy (23,8%), a bőrkiütés (23,8%), a fáradtság (23,6%), a rendellenes májfunkciós vizsgálati eredmény (22,3%), a hypothyreosis (18,4%), a székrekedés (16,6%), a neuropathia (15,1%), a colitis (14,1%), a láz (13,6%), a köhögés (11,4%), a pruritus (11,4%), a csökkent kreatinin-clearance (11,2%) és a hyponatraemia (10,2%) volt. Az NPC-ben szenvedő betegeknél a 3–5. fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága a toripalimab kombinációs terápia mellett 81,5%, az önmagában alkalmazott kemoterápia mellett 83,9% volt, az OSCC-ben szenvedő betegeknél a toripalimab kombinációs terápia mellett 24,9%, az önmagában alkalmazott kemoterápia mellett pedig 13,6% volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A toripalimabot monoterápiában, illetve kemoterápiával kombinálva alkalmazott klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások a 2. táblázatban vannak felsorolva. A mellékhatások szervrendszeri és gyakorisági kategóriáinként kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

A 2. táblázat csak a kezeléssel kapcsolatos mellékhatásokat tartalmazza. A klinikai vizsgálatokból származó mellékhatás-gyakoriság az összes okot figyelembe vevő mellékhatás-gyakoriságon alapul, ahol egy adott mellékhatással kapcsolatos események egy része a gyógyszeren kívül más okokra is visszavezethető, mint például maga a betegség, más gyógyszerek vagy más, nem kapcsolódó okok. A klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások szervrendszeri és gyakorisági kategóriáinként kerülnek bemutatásra.

A biztonságossági adatok 1514 toripalimabbal kezelt beteg (ebből 1100 beteget toripalimab-monoterápiával, 514 beteget pedig kemoterápiával kombinációban adott toripalimabbal kezeltek) adatain alapulnak, akiknél a toripalimab-expozíció átlagos időtartama 7,0 hónap (tartomány: 0,03–35,9 hónap), az expozíció medián időtartama pedig 3,7 hónap (interkvartilis tartomány 8,7 hónap) volt I., II. vagy III. fázisú klinikai vizsgálatban. A főbb klinikai vizsgálatokban részt vevők demográfiai és kiindulási jellemzőire vonatkozó információkat lásd az 5.1 pontban.

Ha a toripalimabot kemoterápiával kombinációban alkalmazzák, a kezelés megkezdése előtt olvassa el az adott kombinációban szereplő készítmények alkalmazási előírását.

2. táblázat: Mellékhatások toripalimabbal kezelt betegeknél

Fertőző betegségek és parazitaferőzések	
Nagyon gyakori	felső légúti fertőzész
Gyakori	pneumonia, húgyúti fertőzész, fertőzész (hely vagy kórokozó szerint nem meghatározott), fűlfertőzések ¹ , fogászati és szájüregi lágyrészfertőzések ² , herpes simplex/herpes zoster fertőzész
Nem gyakori	conjunctivitis, gingivitis, bőr- és bőr alatti szöveti fertőzések ³ , bőrfertőzések, bacteraemia, lábujjfertőzész, paronychia/köröm dermatophytosis, osteomyelitis, tüdőtuberculosis
Ritka	diverticulitis, hepatitis B újraaktiválódása, izomtályog, urosepsis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Gyakori	daganatos fájdalom
Nem gyakori	tumoros vérzész, tumorruptura
Ritka	myelodysplasiás szindróma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	anaemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia
Gyakori	leukocytosis, neutrophilia, lymphopenia
Nem gyakori	coagulopathia, csontvelő-elégtelenség, myelosuppressio
Ritka	eosinopenia, pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	túlérzékenység/szérumbetegység
Endokrin betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hypothyreosis
Gyakori	hyperthyreosis
Nem gyakori	thyreoiditis, mellékvese-elégtelenség/csökkent kortizolszint, pajzsmirigy-rendellenesség (a hypothyreosis és hyperthyreosis kivételével), hypophysitis/üres sella szindróma
Ritka	hyperparathyreosis, hypopituitarismus
Anyagcsere- és táplálkozásí betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	csökkent étvágy, hyponatraemia, testtömegcsökkenész, hypoproteinaemia, hyperglykaemia, hypokalaemia, hyperuricaemia/köszvény
Gyakori	hypochloraemia, hypomagnesaemia, hypocalcaemia, hypophosphataemia, hyperkalaemia, hypercalcaemia, hypoglykaemia, dehydratatio
Nem gyakori	elektrolit-egyensúly zavara, hyperphosphataemia, hypernatraemia, sav-bázis egyensúly zavara ⁴ , diabetes mellitus, alultápláltság, hypovolaemia
Ritka	hypolipidaemia
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	hypersomnia/insomnia
Nem gyakori	depresszió/dysphoria, szorongász
Ritka	mentális zavar, tic
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	neuropathia ⁵
Gyakori	szédülés, fejfájász, neurotoxicitás, ízérzékelési zavar
Nem gyakori	aluszékonyász, syncope, encephalopathia, epilepszia, tremor, memóriazavar, dysarthria, idegrendszeri zavar, beszédzavar
Ritka	figyelemzavar, koponyaűri vérzész, paraplegia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	homályos látász
Nem gyakori	szemgyulladás ⁶ , szemmozgászavar, papillaoedema
Ritka	blepharochalasis, glaucomatocyclitises krízisek, hypermetropia, retinabevérzész

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori	fülrendellenesség ⁷
Nem gyakori	szédülés, halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nagyon gyakori	arrhythmia ⁸
Nem gyakori	pericardialis folyadékgyülem, szívelégtelenség/szívműködési zavar, myocarditis/immunmediált myocarditis, szívizomsérülés/myocardialis ischaemia, cardialis diszkomfortérzés
Ritka	aortabillentyű-betegség, szívbetegség
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	hypertensio, hypotensio/orthostaticus hypotensio, embólia és thrombosis
Nem gyakori	phlebitis
Ritka	aortaaneurysma, kipurulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	köhögés
Gyakori	dyspnoe, pneumonitis/immunmediált tüdőbetegség/interstitialis tüdőbetegség, felső légúti megbetegedések ⁹ , haemoptysis, epistaxis, pleuralis folyadékgyülem, csuklás, dysphonia, allergiás rhinitis
Nem gyakori	orrdugulás, légzési elégtelenség, bronchospasmus, orrmelléküreg-rendellenesség, pneumonia, aspiráció, fokozott köpetürítés, tracheo-oesophagealis fistula
Ritka	hydrothorax, pleuritis, hangszalag-megvastagodás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hányinger/dyspepsia/bőfűgés, hányás, székrekedés, colitis/hasmenés, hasi fájdalom
Gyakori	stomatitis, haspuffadás/felfűvódás, szájszárazság, dysphagia, fogfájás, gastrointestinalis vérzés, gastrooesophagealis refluxbetegség/hyperchlorhydria
Nem gyakori	bélelzáródás/subileus, gastritis, gastroenteritis, nyelőcsőelzáródás, pancreatitis, proctalgia, gyomorbetegség, gyomorfekély, gastrointestinalis rendellenesség, gyomortágulat, gyomorfisztula, szájüregi hypoaesthesia
Ritka	faecaloma, nyelőcsőfekély, hasnyálmirigy-rendellenesség, pneumatosis intestinalis, duzzadt nyelv, nyelv elszíneződése
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon gyakori	Hyperbilirubinaemia/icterus
Gyakori	hepatitis ¹⁰ , összepesav emelkedett szintje
Nem gyakori	májtáji fájdalom, cholecystitis, hepatosteatos
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	kiütés ¹¹ , pruritus
Gyakori	alopecia, vitiligo, pigmentzavarok
Nem gyakori	éjszakai izzadás, bőrbetegség, bőrhámlás, hyperhidrosis, száraz bőr, bőrfekély, hajszínváltozás, psoriasis, fényérzékenységi reakció, bőr hyperpigmentációja
Ritka	dermatomyositis, leukoderma, neurodermatitis, onychomadesis, bőrfájdalom, panniculitis, pemphigus, szenilis purpura, telangiectasia
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	izom- és csontrendszeri fájdalom
Gyakori	izomgyengeség, arthritis/ízület mozgástartományának csökkenése/periartthritis
Nem gyakori	izomgörcsök, intervertebralis discus protrusio, myositis
Ritka	végtagi terime
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	

Nagyon gyakori	proteinuria, haematuria
Gyakori	vesekárosodás/nephropathia
Nem gyakori	pollakisuria, hydronephrosis, pyelectasia, urétertágulat
Ritka	nem fertőző cystitis, hydroureter, immunmediált vesebetegség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori	jóindulatú prosztatahyperplázia, mellfájdalom, genitalis oedema, scrotumöedema
Ritka	hypomenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, szabálytalan menstruáció, prosztatameszesedés, vulvovaginalis gyulladás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	fáradtság, láz, fájdalom ¹²
Gyakori	oedema, influenzaszerű megbetegedés, arcoedema, hidegrázás, szembetegség ¹³
Nem gyakori	arcfájdalom, duzzanat, hőintolerancia, szomjúság
Ritka	reakciók a beadás helyén, hyperplasia, orvosi eszköz okozta fájdalom, váladékkürítés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	rendellenes májfunkciós teszt, rendellenes pajzsmirigyfunkciós teszt, emelkedett vagy csökkent lipidszintek, rendellenes vizeletvizsgálati eredmények ¹⁴
Gyakori	csökkent kreatinin-clearance, csökkent kreatin-foszfokinázszint a vérben/emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben, emelkedett laktát-dehidrogenázszint a vérben, emelkedett amilázszint, kóros limfocitaszám / kóros monocitaszám, emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben, emelkedett karbamidszint a vérben, testtömeg-növekedés, emelkedett lipázszint, kóros elektrokardiogram, emelkedett C-reaktív proteinszint, pozitív okkult vérvérvizsgáló teszt, kóros szívizgvizsgálati eredmények ¹⁵
Nem gyakori	emelkedett thrombocytaszám, pajzsmirigyellenes antitestre való pozitívítás, kóros eozinofilszám, emelkedett prolaktinszint a vérben, csökkent tesztoszteronszint a vérben, follikulusstimuláló hormon emelkedett szintje a vérben, luteinizáló hormon emelkedett szintje a vérben, csökkent vizeletürítés
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Nem gyakori	infúzióval összefüggő reakció, contusio/izomsérülés, bordatörés

Az alábbi kifejezések a vonatkozó események olyan csoportját képviselik, amelyek nem egy egyedi eseményt, hanem egy egészségi állapotot jellemeznek.

¹ A fülfertőzésekhez a következők tartoznak: mastoiditis, myringitis és otitis media.

² A fogászati és szájüregi légyszétfertőzésekhez a következők tartoznak: szájüregi candidiasis, pericoronitis és periodontitis.

³ A bőr- és bőr alatti szöveti fertőzésekhez a következők tartoznak: cellulitis, folliculitis és subcutan tályog.

⁴ A sav-bázis egyensúly zavarához a következők tartoznak: metabolikus acidosis, metabolikus alkalosis és anyagszerezavar.

⁵ A neuropathiákhoz a következők tartoznak: anaesthesia, anosmia, formicatio, hypaesthesia, Lhermitte-jel, idegkárosodás, perifériás neuropathia, paraesthesia, parosmia, perifériás motoros neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia, peroneusbénulás, nyelvbénulás, a VI. agyideg érintettsége, a VI. agyideg károsodása és hangszáלבénulás.

⁶ A szemgyulladásokhoz a következők tartoznak: iritis, keratitis és uveitis.

⁷ A fülrendellenességek közé a következők tartoznak: fülfájdalom, az Eustach-kürt rendellenessége, hypoacusis, középfülgyulladás, otorrhoea és tinnitus.

⁸ Standard lekérdezés alapján, beleértve a bradyarrhythmiát és a tachyarrhythmiát.

⁹ A felső légúti megbetegedésekhez a következők tartoznak: váladékozás, torokszárazság, gégeödéma, gégefájdalom, orrdugulás, rhinalgia, rhinorrhoea és torokirritáció.

¹⁰ A hepatitishez a következők tartoznak: gyógyszer okozta májkárosodás, májelégtelenség, rendellenes májműködés és immunmediált hepatitis.

¹¹ A kiütéshez a következők tartoznak: dermatitis, acneiform dermatitis, allergiás dermatitis, gyógyszer okozta bőrkiütés, ekcéma, erythema, erythema multiforme, kézdermatitis, palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma, papula, kiütés, erythemás kiütés, generalizált kiütés, maculopapulosus kiütés, papulosus kiütés, viszkető kiütés, pustulosus kiütés, hólyagos kiütés, bőrlakk és urticaria.

¹² A fájdalomhoz a következők tartoznak: mellkasi diszkomfortérzés, mellkasi fájdalom, szemfájdalom, nyirokcsomó-fájdalom, nem szív eredetű mellkasi fájdalom és fájdalom.

¹³ A szembetegségekhez a következők tartoznak: cataracta, diplopia, szemszárazság, szemviszketés és szemduzzanat.

¹⁴ A kóros vizeletvizsgálati eredményekhez a következők tartoznak: bilirubin jelenléte a vizeletben, kristály jelenléte a vizeletben, glükóz jelenléte a vizeletben, emelkedett karbamidszint a vizeletben, vizelet cilinderek, cilinderek jelenléte a vizeletben, vizeletüledék jelenléte, emelkedett bilirubinszint a vizeletben, ketontest jelenléte a vizeletben, emelkedett urobilinogénszint a vizeletben és fehérvérsejtek jelenléte a vizeletben.

¹⁵ A kóros szívvizsgálati eredményekhez a következők tartoznak: emelkedett kreatin-foszfokináz MB a vérben, az agyi nátriuretikus peptid emelkedett szintje, emelkedett troponinszint.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az immunmediált mellékhatásokra vonatkozó adatok 403 olyan beteg adatain alapulnak, akik háromhetente 240 mg-os dózisban kaptak toripalimabot platina és gemcitabin kemoterápiával kombinációban (n = 146) vagy ciszplatinnal és paklitaxellel kombinációban (n = 257). A mellékhatások kezelésére vonatkozó irányelveket a 4.2 és a 4.4 pont tartalmazza.

Immunmediált mellékhatások (lásd 4.4 pont)

Immunmediált pneumonitis

Immunmediált pneumonitis a JUPITER-02 és a JUPITER-06 vizsgálat keretében toripalimabot kapó betegek 3,2%-ánál (403 beteg közül 13-nál) fordult elő, beleértve 2 (0,5%) 3. fokozatú és 7 (1,7%) 2 fokozatú mellékhatást. A pneumonitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 5,4 hónap volt (1,3–16,6 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 2,8 hónap volt (0,8–20,9 hónap tartományban). Kortikoszteroidot a betegek 69,2%-ánál (13 közül 9 betegnél) alkalmaztak. A toripalimab-kezelést 3 beteg (0,7%) esetében állították le véglegesen és 5 betegnél (1,2%) szakították meg. A betegek 31,0%-ánál (13 közül 4-nél) rendeződött az immunmediált pneumonitis.

Immunmediált colitis

Immunmediált colitis a JUPITER-02 és a JUPITER-06 vizsgálat keretében toripalimabot kapó betegek 0,7%-ánál (403 beteg közül 3-nál) fordult elő, beleértve 2 (0,5%) 3. fokozatú és 1 (0,2%) 2. fokozatú mellékhatást. A colitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,7 hónap volt (1,5–5,1 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 1,3 hónap volt (1,3–1,3 hónap tartományban). Kortikoszteroidot a betegek 66,7%-ánál (3 közül 2 betegnél) alkalmaztak. A toripalimab-kezelést 2 beteg (0,5%) esetében állították le véglegesen és 1 betegnél (0,2%) szakították meg. A betegek 33%-ánál (3 közül 1-nél) rendeződött az immunmediált colitis.

Hepatotoxicitás és immunmediált hepatitis

Immunmediált hepatitis a JUPITER-02 és a JUPITER-06 vizsgálat keretében toripalimabot kapó betegek 2,0%-ánál (403 beteg közül 8-nál) fordult elő, beleértve 2 (0,5%) 4. fokozatú, 5 (1,2%) 3. fokozatú és 1 (0,2%) 2 fokozatú mellékhatást. A hepatitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 4,0 hónap volt (0,7–22,7 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 0,6 hónap volt (0,4–3,2 hónap tartományban). Kortikoszteroidot a betegek 87,5%-ánál (8 közül 7 betegnél) alkalmaztak. A toripalimab-kezelést 5 beteg (1,2%) esetében állították le véglegesen és 2 betegnél (0,5%) szakították meg. A betegek 87,5%-ánál (8 közül 7-nél) rendeződött az immunmediált hepatitis.

Immunmediált endocrinopathiák

Immunmediált mellékvese-elégtelenség a JUPITER-02 és a JUPITER-06 vizsgálat keretében toripalimabot kapó betegek 0,2%-ánál (403 beteg közül 1-nél) fordult elő, beleértve 1 (0,2%) 3. fokozatú mellékhatást. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,0 hónap volt. A beteg kortikoszteroidot kapott. A toripalimab-kezelést véglegesen leállították.

Thyreoiditis a JUPITER-02 és a JUPITER-06 vizsgálat keretében toripalimabot kapó betegek 2,0%-ánál (403 beteg közül 8-nál) fordult elő, beleértve 4 (1,0%) 2. fokozatú és 4 (1,0%) 1. fokozatú mellékhatást. A thyreoiditis megjelenéséig eltelt medián időtartam 5,9 hónap volt (0,7–13,5 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 11,7 hónap volt (7,4–17,8 hónap tartományban). Kortikoszteroidokra 8 beteg közül 1-nek (12,5%), hormonpótlásra pedig 8 beteg közül 5-nek (62,5%) volt szüksége. A kezelést 403 közül 1 beteg (0,2%) esetében állították le véglegesen és a 403 közül 1 betegnél (0,2%) szakították meg. A betegek 12,5%-ánál (8 közül 1-nél) rendeződött a thyreoiditis.

Hyperthyreosis a JUPITER-02 és a JUPITER-06 vizsgálat keretében toripalimabot kapó betegek 2,0%-ánál (403 beteg közül 8-nál) fordult elő, ezek mindegyike 1. fokozatú mellékhatás volt. A

hyperthyreosis megjelenéséig eltelt medián időtartam 6,5 hónap volt (1,5–12,5 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 1,4 hónap volt (0,7–3,7 hónap tartományban).

Hypothyreosis a JUPITER-02 és a JUPITER-06 vizsgálat keretében toripalimabot kapó betegek 17,1%-ánál (403 beteg közül 69-nél) fordult elő, beleértve 46 (11,4%) 2. fokozatú és 23 (5,7%) 1. fokozatú mellékhatást. A hypothyreosis megjelenéséig eltelt medián időtartam 5,9 hónap volt (1,2–20,7 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 3,2 hónap volt (0,4–30,6 hónap tartományban). A betegek 72,5%-ánál (69 közül 50 betegnél) volt szükség pajzsmirigyhormon-pótló kezelésre. Kortikoszteroidot 69 beteg közül 1-nél (1,4%) alkalmaztak. Egy betegnél sem állították le véglegesen és a betegek 1,2%-ánál (403 közül 5-nél) szakították meg a toripalimab-kezelést.

Diabetes mellitus a JUPITER-02 és a JUPITER-06 vizsgálat keretében toripalimabot kapó betegek 0,2%-ánál (403 beteg közül 1-nél) fordult elő, beleértve 1 (0,2%) 3. fokozatú és nulla 2. fokozatú mellékhatást. A diabetes mellitus megjelenéséig eltelt medián időtartam 0,7 hónap volt. A beteg nem kapott kortikoszteroidot, de inzulinnal kezelték. A betegnél nem állították le véglegesen és nem is szakították meg a toripalimab adását.

Hypophysitis a JUPITER-02 és a JUPITER-06 vizsgálat keretében toripalimabot kapó betegek 0,2%-ánál (403 beteg közül 1-nél) fordult elő, beleértve 1 (0,2%) 2. fokozatú mellékhatást. A hypophysitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 23,7 hónap volt. A betegnek kortikoszteroidot adtak, és nem állították le véglegesen, illetve nem is szakították meg a toripalimab adását.

Immunmediált cutan mellékhatások

Immunmediált cutan mellékhatások a JUPITER-02 és a JUPITER-06 vizsgálat keretében toripalimabot kapó betegek 9,4%-ánál (403 beteg közül 38-nál) fordult elő, beleértve 12 (3,0%) 3. fokozatú és 8 (2,0%) 2. fokozatú mellékhatást. Az immunmediált cutan mellékhatások megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,0 hónap volt (0,1–23,1 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 1,2 hónap volt (0,1–13,1 hónap tartományban). Az immunmediált cutan mellékhatásokat mutató betegek 18,4%-ánál (38 közül 7-nél) volt szükség szisztémás kortikoszteroidokra. Immunmediált cutan mellékhatások miatt a betegek 1,5%-ánál (6 betegnél) állították le véglegesen a toripalimab-kezelést. Az immunmediált cutan mellékhatások a betegek 73,7%-ánál (38 közül 28 betegnél) rendeződtek.

Immunmediált myocarditis

Immunmediált myocarditis a JUPITER-02 és a JUPITER-06 vizsgálat keretében toripalimabot kapó betegek 0,7%-ánál (403 beteg közül 3-nál) fordult elő, beleértve 2 (0,5%) 4. fokozatú és 1 (0,2%) 3. fokozatú mellékhatást. Az immunmediált myocarditis megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,7 hónap volt (1,4–4,1 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 1,3 hónap volt (1,0–1,6 hónap tartományban). Mindhárom immunmediált myocarditisben szenvedő beteg kortikoszteroidot kapott. Két betegnél véglegesen abbahagyták a toripalimab alkalmazását, és egyetlen betegnél sem szakították meg az adagolást. A betegek 33,3%-ánál (3 közül 1-nél) rendeződött az immunmediált myocarditis.

Immunmediált myositis

Immunmediált myositis a JUPITER-02 és a JUPITER-06 vizsgálat keretében toripalimabot kapó betegek 0,5%-ánál (403 beteg közül 2-nél) fordult elő, beleértve 2 (0,5%) 3. fokozatú és nulla 2. fokozatú mellékhatást. Az immunmediált myositis megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,5 hónap volt (1,2–3,9 hónap tartományban). A két immunmediált myositisben szenvedő beteg kortikoszteroidot kapott és mindkettőnél véglegesen abbahagyták a toripalimab-kezelést.

Immunmediált nephritis

Immunmediált nephritis a JUPITER-02 és a JUPITER-06 vizsgálat keretében toripalimabot kapó betegek 0,2%-ánál (403 beteg közül 1-nél) fordult elő. Az immunmediált nephritis megjelenéséig eltelt medián időtartam 18,2 hónap, a fennállás időtartama pedig 3,3 hónap volt. A (4. fokozatú) immunmediált nephritisben szenvedő beteg szisztémás kortikoszteroidokat igényelt, és a nephritis a toripalimab-kezelés abbahagyásához vezetett. A nephritis rendeződött ennél a betegnél.

Egyéb immunmediált mellékhatások

Immunmediált cystitis a JUPITER-02 és a JUPITER-06 vizsgálat keretében toripalimabot kapó betegek 0,5%-ánál (403 beteg közül 2-nél) fordult elő, beleértve 1 (0,2%) 3. fokozatú és 1 (0,2%) 1. fokozatú mellékhatást. Az immunmediált cystitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 5,0 hónap volt (3,4–6,6 hónap tartományban). Kortikoszteroid-kezelésre volt szükség annál az egy betegnél, akinek 3. fokozatú cystitise volt, és aki a toripalimabot is véglegesen abbahagyta. A másik betegnél nem szakították meg az adagolást. Az immunmediált cystitis megszűnt az egyetlen 3. fokozatú cystitisben szenvedő betegnél, aki kortikoszteroid-kezelésben részesült.

Infúzióval összefüggő reakciók

A toripalimabot a JUPITER-02 vagy a JUPITER-06 klinikai vizsgálat keretében platinatartalmú kemoterápiával kombinációban kapó 403 beteg közül 11-nél (2,7%) fordultak elő infúzióval összefüggő reakciók, beleértve a 4. fokozatú (0,2%), a 3. fokozatú (0,2%) és a 2. fokozatú (0,5%) mellékhatásokat.

Összességében a toripalimabbal kezelt 1514 beteg közül 28-nál (1,8%) fordultak elő immunmediált infúzióval kapcsolatos reakciók, beleértve a 4. fokozatú (0,07%) és a 3 fokozatú (0,13%) mellékhatásokat. Az infúzióval kapcsolatos reakciók miatt 3 beteg (0,2%) esetében állították le véglegesen a toripalimab-kezelést. Az infúzióval kapcsolatos reakció gyakori tünetei a láz, a hidegrázás, a kiütés, a viszketés, a hányinger és hypotensio voltak.

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetében, itt is fennáll az immunogenitás lehetősége. A toripalimabot kapó betegek körében az értékelhető vizsgált betegek 8,7%-ánál (1479 beteg közül 128-nál) mutattak ki a kezelés során kialakult toripalimab elleni antitesteket (ADA, anti-drug antibody). Nem volt bizonyíték arra, hogy a toripalimab elleni antitest termelésének klinikailag releváns hatása lenne a farmakokinetikára. Az összes vizsgálatban az ADA kialakulásáig eltelt medián időtartam 46 nap volt (14–506 nap tartományban). A betegszám nem elegendő ahhoz, hogy megfelelően értékelni lehessen az ADA hatását a terápia hatásosságára.

Idősek

A klinikai vizsgálatok keretében platinaalapú kemoterápiával kombinációban toripalimabbal kezelt 403 beteg 73,2%-a (403 közül 295) 65 év alatti, 26,8%-uk (403 közül 108) pedig 65 éves vagy annál idősebb volt.

A ≥ 65 éves és a fiatalabb betegek között nem figyeltek meg jelentős különbségeket a biztonságosság tekintetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a beteget szoros monitorozás alatt kell tartani a mellékhatások jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, és megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, ATC kód: L01FF13

Hatásmechanizmus

A toripalimab egy IgG4 típusú humanizált monoklonális antitest, amely a PD-1 receptorokhoz kötődik, és gátolja annak kötődését a PD-L1-hez és a PD-L2-höz, ezáltal kiváltja a PD-1 útvonal által közvetített immunválasz gátlását, beleértve a daganatellenes immunválaszt is. A PD-1 ligandumok, a PD-L1 és PD-L2 kötődése a T-sejteken található PD-1 receptorhoz gátolja a T-sejtek proliferációját, citokintermelését és citotoxikus aktivitását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Nasopharyngealis carcinoma

A ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinálva alkalmazott toripalimab hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (JUPITER-02) értékelték olyan kuratív kezelésre nem alkalmas, metasztatikus vagy kiújuló, lokálisan előrehaladott nasopharyngealis carcinomában (NPC) szenvedő 289 beteg részvételével, akik korábban nem részesültek szisztémás kemoterápiában kiújuló vagy metasztatikus betegség miatt. A kuratív szándékú kezelést követően kiújuló NPC-ben szenvedő betegek esetében az utolsó sugár- vagy kemoterápiás dózis és a kiújulás között legalább 6 hónapnak kellett eltelnie. Az autoimmun betegségben szenvedő betegek (kivéve a klinikailag stabil hypothyreosist és az I. típusú diabetes mellitust), valamint a szisztémás immunszuppressziót igénylő betegek nem voltak alkalmasak a vizsgálatra.

A randomizálást a vizsgálatba való belépéskori ECOG teljesítménystátusz (0 vagy 1) szerint, valamint a betegség stádiuma (kiújuló vagy metasztatikus) szerint stratifikálták. A betegeket 1:1 arányban randomizálták a következő kezelési csoportokba:

- 3 hetente 240 mg toripalimab intravénásan az 1. napon, 80 mg/m² ciszplatinnal kombinálva az 1. napon és 1000 mg/m² gemcitabinnal az 1. és 8. napon legfeljebb 6 cikluson keresztül, majd 3 hetente egyszer 240 mg toripalimab, illetve
- 3 hetente alkalmazott placebo intravénásan az 1. napon, 80 mg/m² ciszplatinnal kombinálva az 1. napon és 1000 mg/m² gemcitabinnal az 1. és 8. napon, legfeljebb 6 cikluson keresztül, majd placebo 3 hetente egyszer.

A toripalimab- vagy placebo-kezelést a betegség progressziójáig folytatták a RECIST (terápiás választ értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél) 1.1-es verziója szerint (az alább említett kivétellel), az elfogadhatatlan toxicitásig vagy legfeljebb 2 évig. A toripalimab adása a radiológiai progresszió után is engedélyezett volt, ha a kezelés a vizsgáló értékelése szerint előnyös volt a beteg számára. A tumor állapotának vizsgálatát az első 12 hónapban 6 hetente, majd ezt követően 9 hetente végezték el. A fő hatásossági eredményt a RECIST 1.1-es verziója szerint a vakosított független ellenőrző bizottság (BIRC, Blinded Independent Review Committee) által értékelt progressziómentes túlélés (PFS, progression-free survival) jelentette.

A vizsgálati populáció kiindulási jellemzői közé tartozott: 48 év medián életkor (tartomány: 19–72 év); 4,8%-uk 65 éves vagy idősebb; 83%-uk férfi; 100%-uk ázsiai és az ECOG teljesítménystátusz 57%-uknál 0, míg 43%-uknál 1 volt. A vizsgálati populáció körülbelül 86%-ának volt metasztatikus betegsége a randomizáláskor. Az NPC szövettani altípusa a betegek 98%-ánál nem keratinizáló, 1%-uknál keratinizáló laphámsejtes carcinoma, 1%-ban pedig nem osztályozott NPC/egyéb volt. A betegek többségénél (63%-ánál) az Epstein–Barr-vírus (EBV) titer ≥ 2000 E/ml volt a szérumban.

A vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a BIRC által értékelt PFS és a teljes túlélés (OS, overall survival) tekintetében a ciszplatinnal/gemcitabinnal kombinált toripalimabba randomizált betegek esetében a ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinált placebóval összehasonlítva.

A hatásossági eredmények a 3. táblázatban, az 1. ábrán és a 2. ábrán kerültek összefoglalásra az alábbiakban.

3. táblázat: Hatásossági eredmények a JUPITER-02 vizsgálatban

Végpontok ¹	Toripalimab + ciszplatin/gemcit abin N = 146	Placebo + ciszplatin/gemcita bin N = 143
A BIRC által értékelt progressziómentes túlélés (PFS)		
A PFS események száma (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
A PFS medián értéke, hónapok (95%-os CI)	21,4 (11,7; NE)	8,2 (7,0; 9,8)
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,52 (0,37; 0,73)	
Nominális p-érték ³	< 0,0001	
Teljes túlélés (OS)		
A halálesetek száma (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Az OS medián értéke, hónapokban (95%-os CI)	NE (38,7; NE)	33,7 (27,0; 44,2)
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,63 (0,45; 0,89)	
p-érték ³	0,0083	

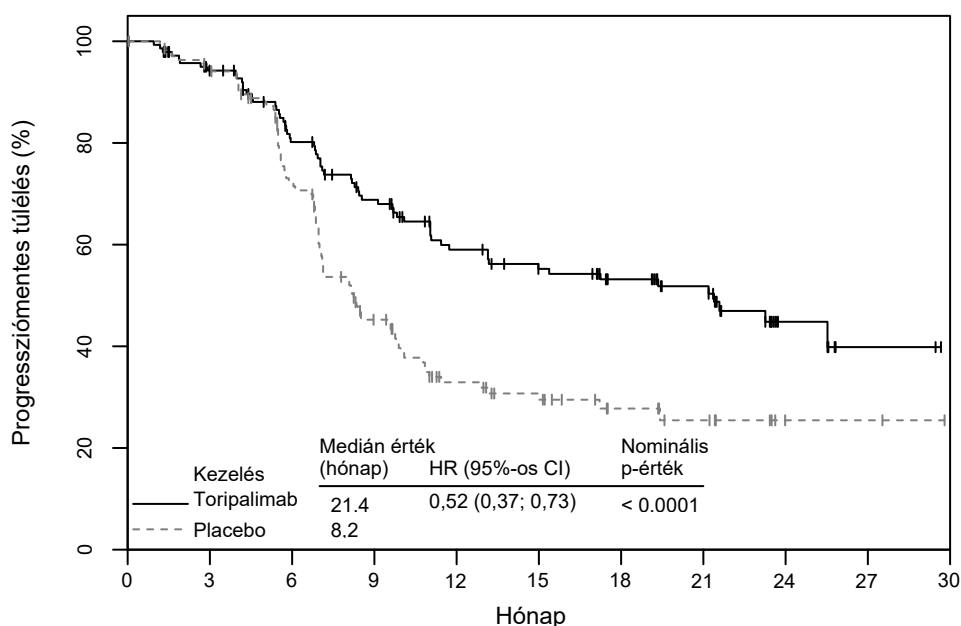
¹ A PFS végső elemzése a vizsgálat adatgyűjtésének 2021. június 08-i lezáró dátumán kapott adatokon, az OS végső elemzése pedig a vizsgálat adatgyűjtésének 2022. november 18-i lezáró dátumán kapott adatokon alapult.

² A relatív hazardot és annak konfidenciaintervallumát a rétegzett Cox-féle arányos kockázati modell segítségével számították ki.

³ Kétoldalas p-érték, rétegzett lograng-próba alapján.

BIRC = vakosított független ellenőrző bizottság; CI = konfidenciaintervallum; NE = nem értékelhető

1. ábra: A BIRC által értékelt PFS Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a JUPITER-02 vizsgálat esetében

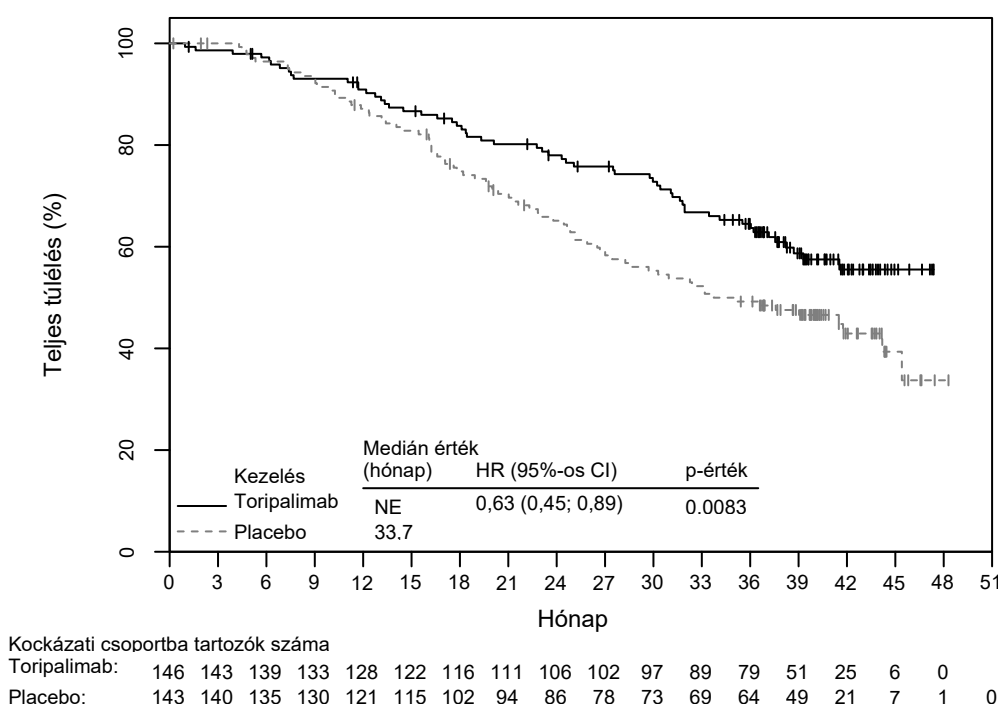


Kockázati csoportba tartozók száma

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

Az adatgyűjtés lezárásának dátuma: 2021. jún. 08.

2. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a JUPITER-02 vizsgálat esetében



Az adatgyűjtés lezárásának dátuma: 2022. nov. 18.

A PFS és OS feltáró jellegű alcsoportelemzéseiben a kezelés hatásának mértéke a PD-L1-expresszió, illetve az EBV-titer alapján hasonlóknak tűnt a betegek alcsoportjaiban.

Idősek

A betegek kisebb része (4,8%; 289 közül 14) volt ≥ 65 éves. Az adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni erre a populációra vonatkozóan.

Oesophagealis laphámsejtes carcinoma

A paklitaxellel és ciszplatinnal kombinálva alkalmazott toripalimab hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, egy régiós, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (JUPITER-06) értékelték olyan metasztatikus vagy kiújuló, lokálisan előrehaladott oesophagealis laphámsejtes carcinomában (OSCC) szenvedő 514 beteg részvételével, akik korábban nem részesültek szisztémás kemoterápiában kiújuló vagy metasztatikus betegség miatt. A kuratív szándékú kezelést követően kiújuló OSCC-ben szenvedő betegek esetében az adjuváns vagy neoadjuváns kemoterápia, sugárkezelés vagy kemoradioterápia utolsó adagja és a kiújulás között legalább 6 hónapnak kellett eltelnie, vagy legalább 12 hónapnak kellett eltelnie a paklitaxellel és ciszplatinnal végzett adjuváns kemoterápia/kemoradioterápia utolsó adagja és a kiújulás között. Az autoimmun betegségben szenvedő betegek (kivéve a klinikailag stabil hypothyreosist és az I. típusú diabetes mellitust), valamint a szisztémás immunszuppressziót igénylő betegek nem voltak alkalmasak a vizsgálatra.

A randomizálást a vizsgálatba való belépéskori ECOG teljesítménystátusz (0 vagy 1) szerint, valamint a korábbi sugárkezelés (igen vagy nem) szerint stratifikálták. A betegeket 1:1 arányban randomizálták a következő kezelési csoportokba:

- 3 hetente 240 mg intravénás toripalimab 175 mg/m² intravénás paklitaxellel és 75 mg/m² intravénás ciszplatinnal kombinálva az 1. napon 4–6 cikluson keresztül, majd 3 hetente egyszer 240 mg toripalimab, illetve

- 3 hetente alkalmazott intravénás placebo 175 mg/m² intravénás paklitaxellel és 75 mg/m² intravénás ciszplatinnal kombinálva az 1. napon 4–6 cikluson keresztül, majd 3 hetente egyszer alkalmazott placebo.

A toripalimab- vagy placebo-kezelést a betegség a RECIST 1.1-es verziója szerinti progressziójáig, az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig (az alább jelzett kivételtől eltekintve) vagy legfeljebb 2 évig folytatták. A tumor állapotának vizsgálatát az első 12 hónapban 6 hetente, majd ezt követően 9 hetente végezték el. Az összetett elsődleges végpontok a RECIST 1.1-es verziója szerint a vakosított független ellenőrző bizottság (BIRC) által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) és OS voltak.

A vizsgálati populáció kiindulási jellemzői közé tartozott: 63 év medián életkor (tartomány: 20–75 év); 38%-uk 65 éves vagy idősebb; 85%-uk férfi; 100%-uk ázsiai és az ECOG teljesítményszatusz 26%-uknál 0, míg 74%-uknál 1 volt. A betegek 79 százalékának volt metasztatikus betegsége a vizsgálatba való belépéskor.

A BIRC által meghatározott PFS végső elemzésének eredményei a PFS statisztikailag szignifikáns javulását mutatták. Az OS végső elemzésénél (az adatgyűjtés lezárásának dátuma: 2023. február 23.) a vizsgálat következetes javulást mutatott az OS tekintetében (HR: 0,72; 95%-os CI: 0,58–0,88).

Az OS-sel és a BIRC által meghatározott PFS-sel kapcsolatos hatásossági eredmények a 4. táblázatban, a 3. ábrán és a 4. ábrán kerültek összefoglalásra az alábbiakban.

4. táblázat: Hatásossági eredmények a JUPITER-06 vizsgálatban

	Toripalimab + paklitaxel/ciszplatín N = 257	Placebo + paklitaxel/ciszplatín N = 257
Teljes túlélés (OS)¹		
Az OS események száma (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
Az OS medián értéke, hónapok (95%-os CI)	17,7 (14,6; 20,8)	12,9 (11,6; 14,1)
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,72 (0,58; 0,88)	
p-érték ³	0,0016	
A BIRC által értékelt progressziómentes túlélés (PFS)⁴		
A PFS események száma (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
A PFS medián értéke, hónapok (95%-os CI)	5,7 (5,6; 7,0)	5,5 (5,2; 5,6)
Relatív hazard ² (95%-os CI)	0,58 (0,46; 0,74)	
p-érték ³	< 0,0001	

¹ Az OS végső elemzéséhez az adatgyűjtés lezárásának dátuma 2023. február 23. volt.

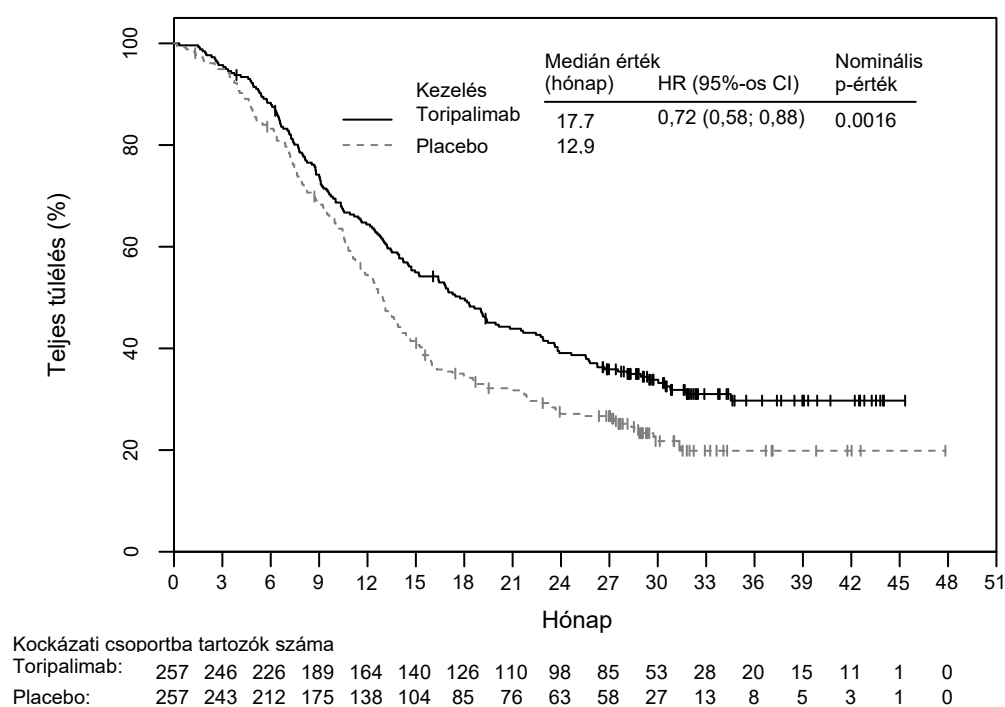
² A relatív hazardot és annak konfidenciaintervallumát a rétegzett Cox-féle arányos kockázati modell segítségével számították ki.

³ Kétoldalas p-érték, rétegzett lograng-próba alapján.

⁴ A PFS végső elemzéséhez az adatgyűjtés lezárásának dátuma 2021. március 22. volt.

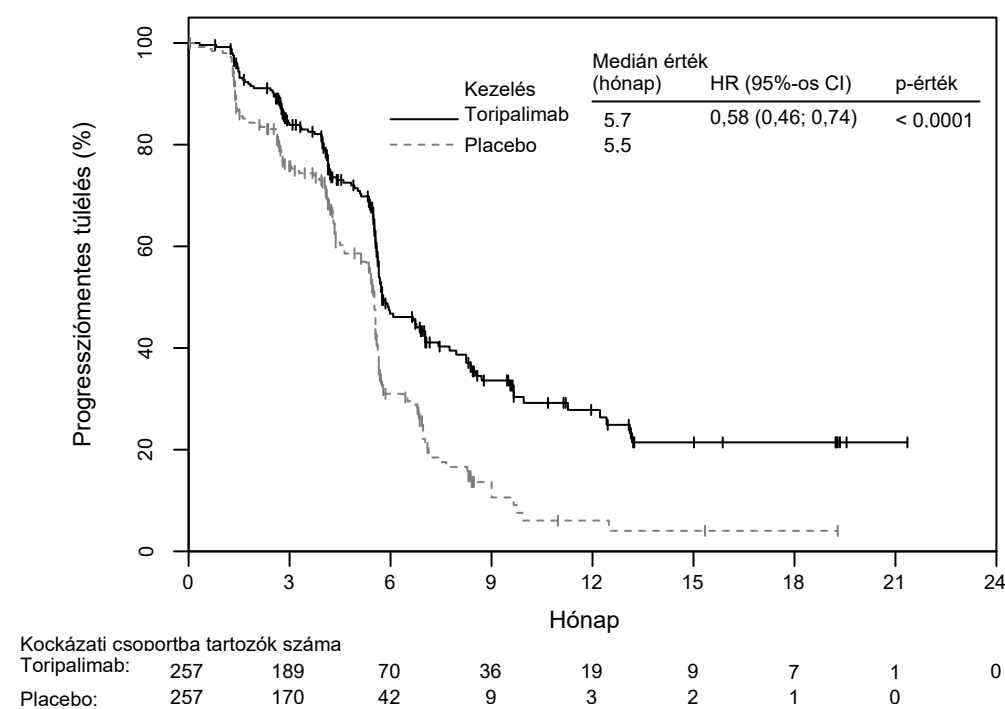
BIRC = vakosított független ellenőrző bizottság; CI = konfidenciaintervallum

3. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a JUPITER-06 vizsgálat esetében



Az adatgyűjtés lezárásának dátuma: 2023. feb. 23.

4. ábra: A BIRC által értékelt PFS Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a JUPITER-06 vizsgálat esetében



Az adatgyűjtés lezárásának dátuma: 2021. márc. 22.

Hatásosság és PD-L1-státusz

A PFS és OS feltáró jellegű alcsoportelemzéseiben a kezelés hatásának mértéke a PD-L1-expresszió alapján hasonlóan tűnt a betegek alcsoportjaiban.

Idősek

A vizsgálatban 195 beteg (38%) 65 éves vagy annál idősebb volt. A toripalimabot paklitaxellel/ciszplatinnal kombinációban kapó ≥ 65 éves és a fiatalabb betegek között nem figyeltek meg jelentős különbségeket a hatásosság tekintetében.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a LOQTORZI vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a malignus neopláziák kategóriájában szereplő összes betegség kezelése tekintetében (kivéve a központi idegrendszert, a haematopoetikus és a nyirokszövetet és a melanomát) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A toripalimab farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai elemzésekkel jellemezték, amelyek 5 klinikai vizsgálatba bevont 574 olyan, különböző szolid tumoros beteg adataira terjedtek ki, akik fix (80–480 mg 2 hetente vagy 3 hetente) vagy testtömeg-alapú (tartomány: 1–10 mg/ttkg 2 hetente) dózisban kapták a kezelést, beleértve 92 NPC-s és 236 OSCC-s beteget, akik a JUPITER-02 és JUPITER-06 vizsgálatokban 3 hetente alkalmazott 240 mg-os adagban kaptak toripalimabot.

A toripalimab farmakokinetikai paramétereit mértani átlagként (variációs koefficiens [CV]%) adják meg, hacsak másként nem jelzik.

Felszívódás

A toripalimabot intravénásan kell beadni, ezért biológiailag teljes mértékben hasznosul.

Eloszlás

A toripalimab elsősorban a plazmában oszlik el, az eloszlási térfogat mértani átlaga dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 3,8 l (CV = 27,4%).

Biotranszformáció

Kifejezett anyagcsere-vizsgálatokat nem végeztek. Monoklonális antitestként a toripalimab várhatóan kisméretű peptidekké, aminosavakká és kisméretű szénhidrátokká metabolizálódik katabolikus útvonalakon vagy receptormediált endocitózis révén. A bomlástermékek renális kiválasztással ürülnek ki, vagy visszakerülnek a tápanyagkészletbe biológiai hatás nélkül.

Elimináció

A toripalimab farmakokinetikája 2 rekeszes modellt követett, időben változó clearance mellett. Az átlagos clearance 12,01 ml/óra (CV = 27%) volt az első adagot követően és 8,49 ml/óra (CV = 24,4%) dinamikus egyensúlyi állapotban. A terminális felezési idő mértani átlagértéke (CV%) dinamikus egyensúlyi állapotban 14 nap (32,5%) 3 hetente adott 240 mg toripalimab dózis esetén.

Linearitás/nonlinearitás

A toripalimab expozíció csúcskoncentrációval ($C_{\max}$) kifejezve dózisarányosan emelkedett a 2 hetente alkalmazott 80–480 mg dózistartományon belül. Populációs farmakokinetikai modellben a mélyponti koncentrációk ($C_{\min}$) mértani becsült átlagértéke dinamikus egyensúlyi állapotban 26,3 $\mu\text{g/ml}$ volt 3 hetente adott 240 mg dózis esetén. A $C_{\min}$ átlagos felhalmozódása dinamikus egyensúlyi állapotban az első adag utáni $C_{\min}$ 2,7-szerese.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A toripalimab expozíció-válasz összefüggés a hatásosság tekintetében lényegében lapos görbét eredményezett a JUPITER-02 vizsgálatban a nasopharyngealis carcinoma és a JUPITER-06 vizsgálatban az OSCC esetében elért expozíciós tartományban. A toripalimab expozíció-válasz a biztonságosság szempontjából negatív (inverz) összefüggést mutatott az elért expozíciós tartományban; ez azonban valószínűleg a toripalimab felhalmozódását tükröző műtermék.

A PD-1 várható teljes receptorfoglaltságát az immunsejtekben az első adagot követő átlagos mélyponti koncentrációk alatti expozíciók, illetve a 3 hetente alkalmazott 240 mg dózis mellett elért dinamikus egyensúlyi állapoti expozíció mellett érték el.

Különleges betegcsoportok

A toripalimab farmakokinetikájában nem észleltek klinikailag jelentős különbségeket az életkor (tartomány: 19–85 év), a testtömeg (tartomány: 39–164 kg), a nem, az egyidejűleg alkalmazott kemoterápia, az enyhe vagy közepes mértékű vesekárosodás, az enyhe májkárosodás, a tumorterhelés és a primer tumor alapján.

Vesekárosodás

A becsült kreatinin-clearance alapján megállapított vesekárosodás a toripalimab clearance-ére és eloszlási térfogatára kifejtett hatását populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták. Az enyhe (CLcr 60–89 ml/min; n = 483) és közepes fokú (CLcr 30–59 ml/perc; n = 114) vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem találtak eltéréseket a clearance és az eloszlási térfogat tekintetében a normál vesefunkciójú betegekhez képest. A súlyos vesekárosodás (CLcr 15–29 ml/perc) a toripalimab farmakokinetikájára kifejtett hatását nem vizsgálták.

Májkárosodás

A májkárosodás a toripalimab clearance-ére és eloszlási térfogatára kifejtett hatását az amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet által meghatározott, a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) májműködési zavarokra vonatkozó osztályozási rendszere alapján populációs farmakokinetikai elemzésekkel értékelték. Az enyhe (1. fokozatú, n = 166) májkárosodásban szenvedő betegeknél (az összbilirubin a normál érték felső határának [ULN] legfeljebb 1,5-szerese, vagy az összbilirubin a normál határértékeken belül van, valamint a glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] vagy a glutamát-piruvát-transzamináz [GPT] $> 1 \times \text{ULN}$ és $\leq 3 \times \text{ULN}$) nem találtak eltérést a clearance vagy az eloszlási térfogat tekintetében a normál májfunkciójú betegekhez képest. A toripalimabbal végzett klinikai vizsgálatokba korlátozott számban vettek részt mérsékelt (2. fokozatú, n = 1; összbilirubin $> \text{ULN}$ 1,5–3-szorosa és bármilyen értékű GOT) májkárosodásban szenvedő betegek, és egyáltalán nem vettek részt súlyos (3. fokozatú; összbilirubin $> 3 \times \text{ULN}$ és bármilyen értékű GOT) májkárosodásban szenvedő betegek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem végeztek vizsgálatokat a toripalimab lehetséges karcinogenitási vagy genotoxicitási hatásának vizsgálatára.

Állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat a toripalimabbal a reprodukcióra és a magzati fejlődésre gyakorolt hatásának értékelése céljából. A PD-1/PD-L1 útvonal központi funkciója a terhesség megőrzése a magzattal szembeni immuntolerancia fenntartása révén. Rágcsáló vemhességi modelleken kimutatták, hogy a PD-L1-jelátvitel gátlása zavarja a magzattal szembeni toleranciát és a magzatvesztés fokozódását eredményezi.

Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek állatokon a toripalimabbal. Közöséges makákókkal végzett 4 hetes és 26 hetes ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban nem mutattak ki számottevő vagy említésre méltó hatásokat a hím és nőstény reprodukciós szervekben. Az ezekben a vizsgálatokban szereplő állatok azonban valószínűleg nem voltak ivarérettek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

citromsav-monohidrát
mannit
poliszorbát 80

nátrium-klorid
nátrium-citrát-dihidrát
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
3 év.

Hígítás után

Hígítás után a készítmény kémiai és fizikai stabilitását igazoltan megőrzi 24 órán át 2 °C – 8 °C vagy 20 °C – 25 °C hőmérsékleten tárolva. Mikrobiológiai szempontból az oldatot azonnal fel kell használni, hacsak a hígítási módszer nem zárja ki a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tartandó (2 °C – 8 °C).

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

6 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot tartalmazó I-es típusú, semleges bórszilikát injekciós üveg, klórbutil gumidugóval és 20 mm-es lepattintható alumíniumkupakkal.

Dobozonként egy injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Elkészítés

- Szemrevételezéssel ellenőrizze az oldatot részecskék jelenléte és elszíneződések szempontjából. Az oldat átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy világossárga színű. Dobja ki az injekciós üveget, ha látható részecskéket észlel benne.
- Intravénás beadás előtt hígítsa fel a LOQTORZI-t.
- Szívja fel a szükséges mennyiségű LOQTORZI-t, és lassan fecskendezze be egy 100 ml-es, 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós tasakba. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot. Ne rázza fel. A hígított oldat végső koncentrációja 1 mg/ml és 3 mg/ml közötti kell, hogy legyen.

Beadás

- A hígított oldatot intravénásan infúziós pumpával, (0,2 mikron vagy 0,22 mikron pórusátmérőjű) beépített steril szűrőn keresztül kell beadni.
- Az első infúzió: minimum 60 percig kell infundálni.
- További infúziók: ha az első infúzió beadása során nem jelentkeztek infúzióval összefüggő reakciók, a további infúziók 30 perc alatt adhatók be.
- Egyazon infúziós szereléken keresztül nem szabad más gyógyszert beadni.
- Ha a kemoterápiával azonos napon alkalmazzák, a LOQTORZI-t a kemoterápia előtt kell beadni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1853/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 19-09-2024

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a LOQTORZI forgalomba kerül, a LOQTORZI-t várhatóan felíró és alkalmazó összes orvos hozzáférjen a figyelmeztető betegkártyához, illetve megkapja azt.

A figyelmeztető betegkártyának a következő fő pontokat kell tartalmaznia:

- A LOQTORZI-kezelés növelheti a következők kockázatát:
 - immunmediált pneumonitis,
 - immunmediált colitis,
 - immunmediált hepatitis,
 - immunmediált nephritis,
 - immunmediált endocrinopathiák,
 - immunmediált cutan mellékhatások,
 - egyéb immunmediált mellékhatások.
- A biztonságossági kockázattal kapcsolatos jelek vagy tünetek, és hogy mikor kell egészségügyi szolgáltatóhoz fordulni.
- A LOQTORZI-t felíró orvos elérhetőségi adatai.
- Annak hangsúlyozása, hogy a betegnek mindig magánál kell tartania a figyelmeztető betegkártyát, és meg kell mutatnia a felíró orvos kivételével minden más orvosnak, aki ellátja a beteget (például sürgősségi ellátást nyújtó egészségügyi szakembereknek).

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

LOQTORZI 240 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
toripalimab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 40 mg toripalimabot tartalmaz milliliterenként.
240 mg toripalimabot tartalmaz 6 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav-monohidrát, mannit, poliszorbát 80, nátrium-klorid, nátrium-citrát-dihidrát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

240 mg/6 ml

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Az elkészített gyógyszer eltarthatósági idejét lásd a betegtájékoztatóban.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1853/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

LOQTORZI 240 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
toripalimab
iv. hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

240 mg/6 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

LOQTORZI 240 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz toripalimab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Fontos, hogy a betegkártyát a kezelés időtartama alatt mindig tartsa magánál.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a LOQTORZI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a LOQTORZI alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a LOQTORZI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a LOQTORZI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a LOQTORZI és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A LOQTORZI hatóanyaga a toripalimab, amely egy monoklonális ellenanyag, egy olyan fehérjetípus, amelyet azért hoztak létre, hogy olyan célfehérjéket ismerjen fel a szervezetben, amelyekhez kötődni tud.

A LOQTORZI-t felnőtteknél alkalmazzák a következők kezelésére:

- a fej-nyaki daganat egy típusa, az úgynevezett orrgaratrák, amely a torok felső részén, az orr mögött és a koponyaalap közelében kezdődik. Akkor alkalmazzák, ha a daganat a test más részeire is áttért, vagy korábbi kezelést követően kiújult, és műtéttel nem távolítható el.
- a nyelőcsődaganat egy típusa, a nyelőcsőlaphámrák. Akkor alkalmazzák, ha a daganatot nem lehet műtéttel eltávolítani, ha korábbi kezelést követően kiújult, vagy ha a daganat a test más részeire is áttért.

A LOQTORZI-t más daganatellenes gyógyszerekkel együtt adják. Fontos, hogy ezeknek a gyógyszereknek a betegtájékoztatóját is elolvassa. A LOQTORZI-val vagy a többi gyógyszerrel kapcsolatos további kérdéseivel, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A LOQTORZI hatóanyaga, a toripalimab a programozott sejthalál-1 receptor (PD-1) elnevezésű célfehérjéhez kapcsolódva fejt ki hatását. A PD-1 képes kikapcsolni a T-sejtek (a fehérvérsejtek egy típusa, amely a szervezet természetes védekező rendszerének, az immunrendszernek a részét képezi) aktivitását, ami megakadályozza, hogy az Ön immunrendszere felvegye a harcot a daganat ellen. A PD-1 receptorhoz kapcsolódva a toripalimab blokkolja annak működését, és megakadályozza a T-sejtek kikapcsolását. Ez segít növelni a daganat elleni aktivitásukat.

2. Tudnivalók a LOQTORZI alkalmazása előtt

Tilos LOQTORZI-t kapnia:

- ha allergiás a toripalimabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A LOQTORZI alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- autoimmun betegségben szenved (ez olyan állapot, amelyben a szervezet a saját sejtjeit támadja meg),
- tüdő- vagy légzési problémái vannak (úgynevezett pneumonitisze van),
- azt mondták Önnek, hogy a daganat áttért az agyára,
- aktív vírusos májfertőzésben szenved, beleértve a hepatitisz B- (HBV-) vagy hepatitisz C- (HCV-) fertőzést,
- aktív tuberkulózisa (TBC) van,
- humán immundeficiencia vírus (HIV) általi fertőzése vagy szerzett immunhiányos tünetegyüttese (AIDS) van,
- májkárosodásban szenved,
- vesekárosodásban szenved,
- szervátültetésen esett át, vagy donor-összeget használó (allogén) csontvelő- (összejt-) átültetést kapott,
- jelenleg az immunrendszert elnyomó gyógyszereket szed. Ilyenek lehetnek például a kortikoszteroidok, mint amilyen a prednizon.

A LOQTORZI az immunrendszerre hat és gyulladásokat okozhat a szervezetben. Az ilyen mellékhatások kockázata nagyobb lehet, ha Önnek autoimmun betegsége van (ez olyan állapot, melynek során a szervezet a saját sejtjeit támadja meg). Ezenkívül Ön gyakrabban tapasztalhatja az autoimmun betegség fellángolását, azonban az esetek többségében a fellángolások enyhék maradnak.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, mielőtt LOQTORZI-t kapna.

A LOQTORZI-kezelés alatt súlyos mellékhatások léphetnek fel Önnél. Ezek a mellékhatások életveszélyesek lehetnek, és bármikor felléphetnek a kezelés alatt vagy akár a kezelés befejezése után is. Ön egyidejűleg több mellékhatást is tapasztalhat.

Azonnal értesítse vagy keresse fel kezelőorvosát, ha az alább felsoroltak közül bármelyik jelentkezik Önnél:

- a tüdő gyulladása (pneumonitisz), amely légszomjjal, mellkasi fájdalommal vagy köhögéssel járhat.
- a vastagbél gyulladása (kolitisz), amely hasmenéssel vagy a szokásosnál gyakoribb székletürítéssel, fekete, kátrányszerű, ragacos széklettel, illetve véres vagy nyákos széklettel, erős hasi fájdalommal vagy hasi érzékenységgel járhat.
- a máj gyulladása (hepatitisz), amely hányingerrel vagy hányással, az étvágy csökkenésével, a has jobb oldalán jelentkező fájdalommal, a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződésével, sötét színű vizelettel, illetve a szokásosnál könnyebben kialakuló vérzéssel vagy véraláfutással járhat.
- a hormontermelő mirigyek (különösen a pajzsmirigy, az agyalapi mirigy és a mellékvesék) gyulladása, amely szapora szívveréssel, testtömegcsökkenéssel, fokozott izzadással, testtömeg-növekedéssel, hajhullással, hidegérzettel, székrekedéssel, a hang mélyüléssel, izomfájdalmakkal, szédüléssel vagy ájulással, tartós vagy szokatlan fejfájással járhat.
- 1-es típusú cukorbetegség, ideértve a diabéteszes ketoacidózist (a cukorbetegség következtében a vérben felhalmozódó sav) tüneteit, amelyek a következők lehetnek: a szokásosnál fokozottabb étvágy vagy szomjúság; gyakoribb vizeletürítési inger vagy testtömegcsökkenés; fáradtságérzés vagy hányinger; hasi fájdalom; szapora, mély levegővétel;

zavartság; szokatlan álmoság; édeskés lehelet; édes vagy fémcs ízű vizelet; vagy a vizelet vagy verejték szagának megváltozása.

- a vesék gyulladása (nefritisz), amely megváltozott mennyiségű vagy színű vizelettel járhat.
- bőrgyulladás, amely kiütéssel, viszketéssel, a bőr felhólyagosodásával, hámlásával vagy kisebbedésével és/vagy a száj vagy az orr, torok vagy a nemi szervek nyálkahártyájának kifelégyulladásával járhat.
- a szívizom gyulladása (miokarditisz), amely légszomjjal, szabálytalan szívveréssel, fáradtságérzéssel vagy mellkasi fájdalommal járhat.
- az izmok gyulladása (miozitisz), amely izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel járhat.
- az uvea, a szemfehérje alatti réteg gyulladása (uveitisz), amely a látás megváltozásával járhat.
- a hasnyálmirigy gyulladása (pankreatitisz), amely hasi fájdalommal, hányingerrel és hányással járhat.
- a húgyhólyag gyulladása (hólyaghurut), amely fájdalmas vizeléssel járhat, valamint vér megjelenésével a vizeletben.
- ízületi gyulladás (arthritis/artralgia), amely fájdalmas, vörös vagy duzzadt ízületekkel vagy az ízületek maradandó károsodásával járhat.
- az infúzió beadásával összefüggő reakciók, ami lázzal, hidegrázással, viszketéssel vagy bőrkiütéssel, hányingerrel és alacsony vérnyomással járhat.
- problémák a test más részein (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”)

Kezelőorvosa a súlyosabb szövődmények megelőzése és a tünetek csökkentése érdekében más gyógyszereket adhat Önnek, megszakíthatja a LOQTORZI alkalmazását, vagy véglegesen leállíthatja a LOQTORZI-kezelést. Kérjük, vegye figyelembe, hogy ezek a jelek és tünetek néha késleltetve jelentkeznek, és hetekkel vagy hónapokkal az utolsó adag beadása után is kialakulhatnak. A kezelés előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön általános egészségi állapotát. A kezelés során vérvizsgálatokra is sor kerül.

A LOQTORZI alkalmazása során a szervátültetésen átesett betegeknél előfordulhat az átültetett szerv (például vese-, tüdő-, szív- vagy máj) kilökődése vagy más szövődmény, beleértve az úgynevezett graft-versus-host betegséget (GVHD), olyan betegek esetében, akik más egyénből származó csontvelő-átültetést (allogén összejt-transzplantáció) kaptak. Ezek a szövődmények súlyosak, akár halálosak is lehetnek. Ezek akkor is előfordulhatnak, ha Önnek korábban volt ilyen típusú transzplantációja, vagy ha a későbbiekben lesz ilyen átültetése. Kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni Önt az ilyen szövődmények jelei és tünetei tekintetében, amelyek a következők lehetnek: bőrkiütés, májgyulladás, hasi fájdalom vagy hasmenés.

Gyermekek és serdülők

A LOQTORZI nem alkalmazható gyermekeknél és 18 évnél fiatalabb serdülőknél, mivel azt 18 évesnél fiatalabb betegeknél nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a LOQTORZI

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert:

- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek elnyomják az immunrendszerét – ilyenek például a kortikoszteroidok (többek között a prednizon). Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a LOQTORZI hatását. A LOQTORZI-kezelés megkezdését követően azonban kezelőorvosa adhat Önnek kortikoszteroidokat, hogy csökkentse a LOQTORZI-kezelés miatt esetleg fellépő mellékhatásokat. A kemoterápiával együtt alkalmazott LOQTORZI beadása előtt is kaphat kortikoszteroidokat a kemoterápia okozta hányinger, hányás és egyéb mellékhatások megelőzésére és/vagy kezelésére.
- a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ne szedjen semmilyen más gyógyszert a kezelés ideje alatt anélkül, hogy előbb ezt megbeszélne kezelőorvosával.

Terhesség

- Terhesség alatt tilos LOQTORZI-t kapnia, kivéve, ha kezelőorvosa kifejezetten javasolja azt.
- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- A LOQTORZI születendő gyermekére ártalmas, sőt életveszélyes lehet.
- Ha Ön nő, és fennáll Önnél a teherbeesés lehetősége, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a LOQTORZI-kezelés alatt és az utolsó adag után legalább 4 hónapig.

Szoptatás

- Ha Ön szoptat, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Tilos szoptatnia a kezelés ideje alatt és legalább 4 hónapig a LOQTORZI utolsó adagját követően.
- Nem ismert, hogy a LOQTORZI átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A LOQTORZI kismértékben befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit, mivel a szédülés és a fáradtság lehetséges mellékhatások. Ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, hacsak nem biztos abban, hogy jól érzi magát.

A LOQTORZI nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Beadás előtt azonban a LOQTORZI-t egy oldattal keverik, amely nátriumot tartalmaz. Beszéljen kezelőorvosával, ha alacsony sótartalmú étrend van előírva az Ön számára.

A LOQTORZI poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 1,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 6 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel 0,2 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan adják be a LOQTORZI-t?

A LOQTORZI-t kórházban vagy orvosi rendelőben adják be Önnek, egy daganatok kezelésében tapasztalt orvos felügyelete alatt.

A készítmény ajánlott adagja 3 hetente 240 mg. A gyógyszert kezelőorvosa infúzió formájában vénába adja be Önnek. Első alkalommal az infúzió beadása körülbelül 60 percig fog tartani. Ez az időtartam a következő adagoknál körülbelül 30 percre csökkenthető.

Kezelőorvosa dönti el, hogy Önnek hány kezelésre van szüksége.

A LOQTORZI-t más daganatellenes gyógyszerekkel együtt adják. Először a LOQTORZI-t fogja megkapni, majd a többi gyógyszert.

Ha elfelejt egy időpontot, amikor esedékes lett volna a LOQTORZI beadása

Azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy a kórházzal, hogy új időpontot egyeztessenek. Nagyon fontos, hogy ne hagyja ki a gyógyszer egyetlen adagját sem.

Ha idő előtt abbahagyja a LOQTORZI-kezelést

Ha abbahagyja a kezelést, akkor a gyógyszer valószínűleg nem fog hatni. Ne hagyja abba a LOQTORZI-kezelést, kivéve, ha ezt megbeszélte kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Betegkártya

A jelen betegtájékoztatóban szereplő fontos információk megtalálhatók azon a betegkártyán, amelyet kezelőorvosa ad Önnek. Fontos, hogy vigyázzon a betegkártyára, és megmutassa partnerének vagy az Önt gondozó személyeknek.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A súlyos mellékhatások, amelyek kórházi kezelést vagy halált eredményezhetnek, az alábbiakban gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a tüdő gyulladása (pneumonitisz),
- a bőr gyulladása (immunrendszerrel összefüggő bőrreakciók),
- a máj gyulladása (hepatitisz),
- a szívizom gyulladása (miokarditisz),
- az izmok gyulladása (miozitisz),
- a vastagbél gyulladása (kolitisz),
- a mellékvesék gyulladása (mellékvese-elégtelenség),
- a vesék gyulladása (nefritisz),
- csökkent vérlemezkeszám (immunrendszerrel összefüggő trombocitopénia),
- pajzsmirigygyulladás (hipertireózis/tireoiditisz),
- a pajzsmirigy gyulladása (hipotireózis),
- az inzulintermelő sejtek gyulladása (diabétesz mellitusz/hiperglikémia),
- az agyalapi mirigy gyulladása (hipofízitisz),
- infúzióval kapcsolatos reakciók.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a hasnyálmirigy gyulladása (pankreatitisz),
- a húgyhólyag gyulladása (cisztitisz),
- az ízületek gyulladása (arthritis/artralgia).

Problémák a test más részein/egyéb immunrendszerrel összefüggő mellékhatások (a gyakoriságot a toripalimab esetén rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet megállapítani, de a gyógyszerek ezen csoportjával kapcsolatban már beszámoltak róluk)

- az agy gyulladása (enkefalitisz), amely zavartság, láz, memóriazavarok vagy görcsrohamok tüneteivel járhat,
- miaszténiaszindróma, amely állapot során az izmok gyengévé válnak és gyorsan kifáradnak,
- az idegek gyulladása, beleértve a Guillain–Barré-szindrómát: a tünetek közé tartozhat a kar- és lábizmok vagy az arcizmok gyengesége, kettős látás, valamint a kéz- és láb bizsergése,
- rhabdomyolízis, amely tüneteinek közé tartozhat az izmok és ízületek merevsége, izomgörcs,
- átültetett szerv kilökődése,
- a szemfehérje alatti réteg (uvea) gyulladása (uveitisz).

Ha ezen súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja, sürgősen forduljon orvoshoz, vagy azonnal vegye fel a kapcsolatot az egészségügyi szolgáltatójával.

A következő mellékhatásokat toripalimabbal végzett klinikai vizsgálatokban jelentették:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- csökkent étvágy,
- testtömegcsökkenés,
- fáradékonyság,
- láz,
- köhögés
- hasi fájdalom,
- fájdalom,
- hányinger,
- hányás,

- hasmenés/gyulladás a vastagbélben (kolitisz),
- székrekedés,
- idegkárosodás (neuropátia),
- vérszegénység (alacsony vörösvértestszint),
- a véralvadást segítő összetevők, a vérlemezkek alacsony szintje (trombocitopénia),
- alacsony fehérvérsejtszint (leukopénia),
- neutropénia (a fehérvérsejtek egy fajtájának, a neutrofilek alacsony szintje),
- felső légúti fertőzés (orr- és torokfertőzés),
- alacsony nátriumszint a vérben (hiponátrémia),
- alacsony fehérjeszint a vérben (hipoproteinémia),
- alacsony káliumszint a vérben (hipokalémia), ami gyengeséget, izomgörcsöket, bizsergést és szívritmuszavart okozhat,
- magas vércukorszint (hiperglikémia),
- az egyik anyagcsere-melléktermék, a húgysav magas szintje a vérben (hiperurikémia),
- a vörösvértestek bomlástermékének, a bilirubin magas szintje a vérben (hiperbilirubinémia), ami a bőr és a szemfehérje sárgulását okozhatja,
- túl sok fehérje a vizeletben (proteinuria),
- vér a vizeletben (hematuria),
- kiütések, beleértve a bőrgyulladást, viszketést, a bőr hólyagosodását, hámlását vagy fekélyek kialakulását és a pattanásszerű bőrproblémát,
- viszketés,
- mozgásszervi (izom- és csont-) fájdalom,
- fáradtsággal, testtömeg-növekedéssel, bőr- és hajváltozásokkal járó pajzsmirigy-alulműködés (hipotireózis),
- rendellenes vagy szabálytalan szívverés (aritmia),
- rendellenes májfunkciós vizsgálati eredmények,
- rendellenes pajzsmirigyfunkciós vizsgálati eredmények,
- rendellenes vérzsírszintek,
- rendellenes vizeletvizsgálati eredmények.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hányás, puffadás és puffadt has, savas reflux, vér a székletben,
- a béltartalom áramlásának csökkenése vagy bélelzáródás,
- a szájbán, ínyn, torokban vagy a nyelőcsőben kialakuló fekélyek vagy égő érzés; szájszárazság; fogfájás,
- pajzsmirigy-túlműködés,
- hidegrázás, influenzaszerű megbetegedés,
- (izom-, csont-, nyirokcsomó-, mellkasi) fájdalom,
- szemprobléma (szemszárazság vagy szemviszketés, szürkehályog),
- a vese károsodása,
- légszomj, tüdőgyulladás, folyadék a tüdő körül, orrvérzés, vér felköhögése, felső légúti pangás vagy irritáció,
- a vérlemezkek számának csökkenése (véraláfutások vagy vérzékenység),
- alvászavarok, hangulatváltozás,
- éjszakai izzadás, fokozott izzadás,
- ideggyulladás, amely zsibbadást, gyengeséget, bizsergést vagy égő fájdalmat okoz; fejfájás; szédülés,
- tüdőfertőzés, húgyúti fertőzés, fertőzés (ismeretlen típusú vagy helyű), fülfertőzések, gombás szájfertőzés, herpeszvírus-fertőzés,
- foltokban jelentkező bőrszínváltozás (beleértve a pigmenthiányt, vitiligót), hajhullás, bőrszárazság, hajszínváltozás, fokozott napfényérzékenység, bőrhámlás vagy sebek kialakulása,
- izomgyengeség,
- májgyulladás,
- magas vagy alacsony vérnyomás, vérrögök, daganat okozta fájdalom,

- fülprobléma, fülfájás, fülcsengés, halláscsökkenés, homályos látás,
- tüdőfertőzés, felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a gyomor gyulladása,
- a hasnyálmirigy gyulladása,
- 1-es típusú cukorbetegség (diabétesz), az úgynevezett diabéteszes ketoacidózist is ideértve,
- izomfájdalom,
- hőintolerancia, szomjúság,
- légzési nehézségek, zihálás, rekedtség,
- arcüregi pangás, rendellenes beszédhang,
- a gyógyszer infúziójával kapcsolatos reakciók,
- az ízérzékelés megváltozása, álmoság, beszédzavar,
- kötőhártya-gyulladás, ínygyulladás, a bőr és a bőr alatti szövet fertőzései,
- ízületi gyulladás, porckorong-előesés, izomgörcsök,
- májfájdalom, epehólyag-gyulladás,
- a mellékvesék által termelt hormonok csökkent kiválasztása; az agyalapon elhelyezkedő, agyalapi mirigy gyulladása; a pajzsmirigy gyulladása
- folyadékgyülem a szív körül, a szívizom gyulladása, szívizomkárosodás,
- daganatos vérzés, a daganat megrepedése,
- nemi szervi folyadékgyülem (ödéma), herezacskó-ödéma,
- a szem gyulladása (ami szemfájdalmat és szemvörösséget okoz), a szem koordinált mozgásának problémái, a látóideg duzzanata,
- allergiás reakció.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- gázok a bélfalban, érzéskiesés a szájban, duzzadt vagy elszíneződött nyelv,
- a tüdőt borító rétegek gyulladása, megnövekedett köpetmennyiség,
- hangszalag-megvastagodás,
- a vastagbél falának apró, zsákszerű kitüremkedéseiben kialakuló gyulladás vagy fertőződés (divertikulitisz),
- bőrgyulladás (megvastagodott, néha pikkelyes bőr, krónikus viszketés vagy hámlás, fájdalmas bőr),
- az izmok gyulladása, amely izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel járhat (miozitisz), és kiütésekkel társulhat (dermatomiozitisz),
- a bőr alatti zsírréteg gyulladása, véraláfutások a bőr alatt,
- mellékpajzsmirigy-túlműködés, csökkent agyalapimirigy-működés,
- végtagbénulás, figyelemzavarok,
- aortatágulat,
- rendellenes menstruáció,
- hüvelyi folyás vagy a hüvely körüli bőr viszketése vagy fájdalma,
- halláscsökkenés, egyensúlyzavar,
- duzzadt, viszkető szemhéj; távollátás,
- fertőzés (a hepatitis B fellángolása).

Azonnal vegye fel a kapcsolatot az egészségügyi szolgáltatójával, ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

A vizsgálati eredmények változása

Az önmagában vagy kombinációban alkalmazott LOQTORZI a kezelőorvosa által elvégzett vizsgálati eredmények megváltozását okozhatja. Ezek a következők:

- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (beleértve a glutamát-oxálacetát-transzamináz, a glutamát-piruvát-transzamináz, a gamma-glutamil-transzferáz májenzimek, valamint az alkalikus foszfatáz mennyiségének megemelkedését a vérben),

- rendellenes veseműködési vizsgálati eredmények (a kreatinin vagy más salakanyagok, a húgysav, a karbamid mennyiségének megemelkedése a vérben; a sejtszám vagy a fehérje mennyiségének megnövekedése a vizeletben; a salakanyagok rendellenes mennyisége a vizeletben),
- a zsírokat lebontó enzim és a keményítőt lebontó enzim megnövekedett szintje,
- a kálium, kalcium, nátrium, magnézium, klorid, foszfát és fehérje csökkent mennyisége a vérben,
- megnövekedett kalcium-, kálium-, magnézium-, nátrium- vagy foszfátmennyiség a vérben,
- az izoenzim megnövekedett szintje a vérben,
- kóros pajzsmirigyfunkciós értékek, pajzsmirigyellenes antitestekre mutatott pozitív eredmény, testtömeg-növekedés,
- rendellenes lipid- és fehérjeszintek a vérben,
- a vér sav-bázis egyensúlyának megváltozása,
- több véresejt-típus (fehérvérsejtek, vörösvérsejtek, vérlemezkék) számának csökkenése,
- megnövekedett fehérvérsejt- és neutrofilszám, kóros eozinofilszám, megemelkedett vérlemezkeszám,
- az endokrin hormonok szintjének emelkedése vagy csökkenése a vérben,
- kóros szívvizsgálati eredmények.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a LOQTORZI-t tárolni?

A LOQTORZI-t kórházban vagy rendelőben adják be Önnek, és az egészségügyi szakemberek felelnek a tárolásáért.

Ha egy egész doboz LOQTORZI-t kap, akkor azt a következőképpen kell tárolni:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.
- Hígítás után, ha nem használják fel azonnal, a hígított oldat szobahőmérsékleten (20 °C – 25 °C) legfeljebb 8 órán keresztül, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten pedig legfeljebb 24 órán át tárolható, ez a hígítástól a beadás végéig eltelt időtartamra vonatkozik. Ezek az időtartamok a hígítástól a beadás végéig terjedő időt is magukban foglalják.
- Ne használja fel a gyógyszert, ha látható szemcsék vannak benne.
- Ne tárolja el a fel nem használt gyógyszert későbbi alkalmazás céljára. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a LOQTORZI?

- A készítmény hatóanyaga a toripalimab.

240 mg toripalimabot tartalmaz oldatos infúzióhoz való koncentrátumot tartalmazó 6 ml-es injekciós üvegenként.

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 40 mg toripalimabot tartalmaz milliliterenként.

- Egyéb összetevők: citromsav-monohidrát, mannit, poliszorbát 80, nátrium-klorid, nátrium-citrát-dihidrát (lásd 2. pont, „A LOQTORZI nátriumot tartalmaz”) és injekcióhoz való víz.

Milyen a LOQTORZI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A LOQTORZI átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy világossárga színű, látható szemcséktől teljes mértékben mentes oldat formájában kapható.

Dobozban kerül forgalomba, amelyben egy darab 6 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg található.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 30 14 40 00

Hrvatska

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

Ireland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Ísland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Sími: +353 89 942 9116

Italia

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

Κύπρος

Topalliance Biosciences Europe Limited
Τηλ: +353 89 942 9116

Latvija

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

Österreich

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 35 22 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Elkészítés

- Szemrevételezéssel ellenőrizze az oldatot részecskék jelenléte és elszíneződések szempontjából. Az oldat átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy világossárga színű. Dobja ki az injekciós üveget, ha látható részecskéket észlel benne.
- Intravénás beadás előtt hígítsa fel a LOQTORZI-t.
- Szívja fel a szükséges mennyiségű LOQTORZI-t, és lassan fecskendezze be egy 100 ml-es, 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós tasakba. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot. Ne rázza fel. A hígított oldat végső koncentrációja 1 mg/ml és 3 mg/ml közötti kell, hogy legyen.

Beadás

- A hígított oldatot intravénásan infúziós pumpával, (0,2 mikron vagy 0,22 mikron pórusátmérőjű) beépített steril szűrőn keresztül kell beadni.
- Az első infúzió: minimum 60 percig kell infundálni.
- További infúziók: ha az első infúzió beadása során nem jelentkeztek infúzióval összefüggő reakciók, a további infúziók 30 perc alatt adhatók be.
- Egyazon infúziós szereléken keresztül nem szabad más gyógyszert beadni.
- Ha a kemoterápiával azonos napon alkalmazzák, a LOQTORZI-t a kemoterápia előtt kell beadni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.