

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

LOQTORZI 240 mg innrennsliþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með innrennsliþykkni, lausn, inniheldur 240 mg af torípalímabi.

Hver ml af innrennsliþykkni, lausn, inniheldur 40 mg af torípalímabi.

Torípalímab er immúnóglóbúlín G4 (IgG4) manngert einstofna mótefni (mAb), framleitt í eggjastokkafrumum kínerskra hamstra með raðbrigðaerfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennsliþykkni, lausn.

Tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til örlítið gul lausn sem er nánast laus við sýnilegar agnir. Þykknið, lausnin, hefur pH 5,5 – 6,5 og osmólstyrk upp á 260-340 mOsmol/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

LOQTORZI ásamt cisplatíni og gemcítabíni, er ætlað til fyrstu meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með endurtekið nefkokskrabbamein sem er ekki hæft til skurðaðgerðar eða geislameðferðar, eða með meinvörpum.

LOQTORZI ásamt cisplatíni og gemcítabíni, er ætlað til fyrstu meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í vélinda sem er óskurðtækt, langt gengið, endurtekið eða með meinvörpum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af meðferð krabbameins skulu hefja meðferð og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlögð skammtaáætlun fyrir LOQTORZI er 240 mg á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð á 60 mínútum í fyrsta innrennsli. Ef engin innrennslistengd viðbrögð sem skipta máli komu fram við fyrsta innrennsli má gefa síðari innrennsli á 30 mínútum.

Meðferð skal haldið áfram þar til sjúkdómur ágerist, þar til óviðunandi eiturveirverkanir koma fram eða í mesta lagi í 24 mánuði.

Skammtabreytingar

Ráðlagðar breytingar til að meðhöndla aukaverkanir koma fram í töflu 1.

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) annarra lyfja sem fyrirhugað er að nota ásamt LOQTORZI.

Tafla 1: Ráðlagðar meðferðarbreytingar fyrir LOQTORZI

Aukaverkun	Alvarleiki ¹	Breyting á meðferð
Ónæmistengdar aukaverkanir		
Millivefslungnabólga	2. stigs	Fresta gjöf ²
	3. eða 4. stigs	Hætta meðferð varanlega
Niðurgangur/ristilbólga	2. eða 3. stigs	Fresta gjöf ²
	4. stigs	Hætta meðferð varanlega
Lifrabólga	Aspartat-amínótransferasi (ASAT)/alanín-amínótransferasi (ALAT) hækkar í meira en 3-föld og allt að 5-föld eðlileg efri mörk eða Heildarbílírúbín hækkar í meira en 1,5-föld og allt að 3-föld eðlileg efri mörk	Fresta gjöf ²
	AST eða ALT hækkar í meira en 5-föld eðlileg efri mörk eða Heildar-bílírúbín hækkar í meira en 3-föld eðlileg efri mörk	Hætta meðferð varanlega
Innkirtlakvillar	2.-4. stigs nýrnahettubarkarskerðing eða heiladingulsbólga	Fresta gjöf þar til sjúklingur er klínískt stöðugur í hormónauppbótarmeðferð ²
	3. eða 4. stigs ofvirkni skjaldkirtils eða skjaldkirtilsbólga	Fresta gjöf þar til sjúklingur er klínískt stöðugur í viðeigandi læknismeðferð
	3.-4. stigs sykursýki	Fresta gjöf þar til sjúklingur er klínískt stöðugur í blóðsykurslækkandi (insúlín)-meðferð
	1.-4. stigs vanvirkni skjaldkirtils	Stýra með hormónauppbótarmeðferð án breytinga á meðferð með torípalimabi
Nýrnabólga með skertri nýrnastarfsemi	2.-3. stigs aukið kreatínín í blóði	Fresta gjöf ²
	4. stigs aukið kreatínín í blóði	Hætta meðferð varanlega
Húðsjúkdómar með húðflögnun	Grunur um Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN) eða lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)	Fresta gjöf ²
	Staðfest SJS, TEN eða DRESS	Hætta meðferð varanlega
Hjartavöðvabólga	2., 3. eða 4. stigs	Hætta meðferð varanlega
Vöðvabólga	2.-3. stigs	Fresta gjöf eða hætta meðferð varanlega, allt eftir alvarleika ²
	4. stigs	Hætta meðferð varanlega
Aðrar aukaverkanir (þ.m.t.)	2.-3. stigs	Fresta gjöf eða hætta

Aukaverkun	Alvarleiki ¹	Breyting á meðferð
Ónæmistengdar aukaverkanir		
en ekki takmarkað við taugaeitranir, brisbólgu, lithimnubólgu, æðahjúpsbólgu, ónæmistengda blöðrubólgu og ónæmistengda bólgugigt)		meðferð varanlega, allt eftir gerð og alvarleika ²
	4. stigs	Hætta meðferð varanlega
Innrennslistengd viðbrögð		
Innrennslistengd viðbrögð	1. eða 2. stigs	Rjúfa eða hægja á innrennsli
	3. eða 4. stigs	Stöðva innrennsli. Hætta meðferð varanlega

¹ Byggt á Almennum viðmiðum íðorða um aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) á vegum Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna (National Cancer Institute, NCI), útgáfu 5.0.

² Haldið gjöf LOQTORZI áfram hjá sjúklingum með hjöðnun niður á 0.-1. stig eftir að dregið hefur verið smám saman úr barksteragjöf. Hætta meðferð varanlega ef aukaverkunin er ekki minni en 1. stigs innan 12 vikna frá upphafi sterameðferðar eða ef ekki er hægt að minnka prednisón niður í 10 mg á sólarhring eða minna (eða samsvarandi) innan 12 vikna frá upphafi sterameðferðar, eða ef ekki er hægt að koma innkirtlakvilla í klínískt jafnvægi með hormónauppbótarmeðferð.

Öryggiskort sjúklinga

Allir sem ávísa LOQTORZI skulu upplýsa sjúklinga um öryggiskort sjúklinga og útskýra hvað þeir eigi að gera ef þeir fá eitthvert einkenni ónæmistengdra aukaverkana. Læknirinn mun sjá hverjum sjúklingi fyrir öryggiskorti sjúklinga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem eru 65 ára eða eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta eða miðlungsskerta nýrnastarfsemi. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi til að gefa ráðleggingar um skammta (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um sjúklinga með miðlungsskerta eða verulega skerta lifrastarfsemi til að gefa ráðleggingar um skammta (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun LOQTORZI hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

LOQTORZI skal aðeins gefið í bláæð með innrennsli. Fyrsta innrennsli skal gefið á 60 mínútum með innrennsliðælu með síu (0,2 µm eða 0,22 µm gatastærð). Ef engin innrennslistengd viðbrögð komu fram við fyrsta innrennsli má gefa síðari innrennsli á 30 mínútum.

Ef LOQTORZI er gefið sama dag og krabbameinslyf skal gefa það á undan krabbameinslyfjunum með annarri bláæðaslöngu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ónæmistengdar aukaverkanir

Ónæmistengdar aukaverkanir, sem geta verið alvarlegar eða banvænar, geta komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með mótefnum sem blokka prótein-1 stýrðs frumudauða / bindil 1 stýrðs dauða (PD-1/PD-L1), þ.m.t. torípalímab. Þó að ónæmistengdar aukaverkanir komi venjulega fram meðan á meðferð með PD-1/PD-L1 blokkandi mótefnum stendur geta einkenni einnig komið fram eftir að meðferð er hætt. Ónæmistengdar aukaverkanir geta komið fram í hvaða líffæri eða vef sem er og geta haft áhrif á fleiri en einn líffærahóp samtímis. Mikilvægar ónæmistengdar aukaverkanir sem taldar eru upp í þessum kafla taka ekki til allra hugsanlegra alvarlegra og banvænna ónæmistengdra aukaverkana.

Nauðsynlegt er að greina og meðhöndla ónæmistengdar aukaverkanir snemma til að tryggja örugga notkun PD-1/PD-L1 blokkandi mótefna. Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til einkenna og teikna ónæmistengdra aukaverkana. Meta skal klínísk efnaferli, þ.m.t. lifrarendím, kreatínín og skjaldkirtilsstarfsemi, í upphafi og reglulega meðan á meðferð stendur. Ef grunur leikur á ónæmistengdum aukaverkunum skal hefja viðeigandi þaulskoðun til að útiloka aðrar orsakir, þ.m.t. sýkingu. Hefja skal lækni meðferð tafarlaust, þ.m.t. skal leitað sérfræðiráðgjafar eftir þörfum.

Fresta skal gjöf torípalímabs eða hætta meðferð með því varanlega, allt eftir gerð og alvarleika aukaverkunarinnar (sjá kafla 4.2). Ef fresta skal meðferð með torípalímabi eða hætta henni varanlega skal gefa altæka barksterameðferð (1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi) þar til hjöðnun niður á 1. stig eða lægra kemur fram. Ef grunur leikur á hjartavöðvabólgu skal hefja háskammta sterameðferð (t.d. metýlprednisólón 1 g/sólarhring í bláæð í 3–5 sólarhringa). Þegar hjöðnun niður á 1. stig eða lægra kemur fram skal byrja að draga smám saman úr barksteraskömmtum. Íhugið að gefa önnur altæk ónæmisbælandi lyf hjá sjúklingum þar sem ekki næst stjórn á ónæmistengdum aukaverkunum með barksterameðferð. Hefja skal hormónauppbótarmeðferð við innkirtlakvillum eftir því sem ástæða er talin til.

Hefja má meðferð með torípalímabi að nýju innan 12 vikna eftir síðasta skammt af torípalímabi ef aukaverkunin hjaðnar niður á ≤ 1 . stig og barksteraskammtur hefur verið minnkaður í ≤ 10 mg af prednisóni eða samsvarandi á sólarhring.

Hætta skal meðferð með torípalímabi varanlega vegna allra 3. stigs ónæmistengdra aukaverkana sem koma fram endurtekið og fyrir allar 4. stigs ónæmistengdar aukaverkanir sem fela í sér eiturrif nema innkirtlakvilla sem meðhöndlaðir eru með uppbótarhormónum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Hér að neðan verður fjallað um viðmið um meðhöndlun eiturrifa vegna aukaverkana sem útheimta ekki endilega altæka stera (t.d. innkirtlakvilla og húðviðbrögð).

Ónæmistengd millivefslungnabólga

Torípalímab getur valdið ónæmistengdri millivefslungnabólgu (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna lungnabólgu. Staðfesta skal grun um millivefslungnabólgu með röntgenmyndatöku og útiloka aðrar orsakir. Meðhöndla skal sjúklinga með breytingum á meðferð með torípalímabi og barksterum, samkvæmt klínísku mati (sjá kafla 4.2 og leiðbeiningar um meðferð með barksterum í kafla 4.4 hér að ofan).

Ónæmistengd ristilbólga

Toripalímab getur valdið ónæmistengdri ristilbólgu sem kann að birtast sem niðurgangur (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna ristilbólgu og meðhöndla með breytingum á meðferð með toripalímabi, lyfjum við niðurgangi og barksterum, samkvæmt klínísku mati (sjá kafla 4.2 og leiðbeiningar um meðferð með barksterum í kafla 4.4 hér að ofan). Ef um er að ræða barksterapólna ristilbólgu skal íhuga að endurtaka þaulskoðun á smiti til að útiloka aðrar orsakir. Greint hefur verið frá sýkingu með/endurvirkjun stórfrumuveiru (CMV) hjá sjúklingum með barksterapólna ónæmis-tengda ristilbólgu sem fá önnur PD-1/PD-L1 blokkandi mótefni.

Eituráhrif á lifur og ónæmistengd lifrabólga

Toripalímab getur valdið ónæmistengdri lifrabólgu (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til breytinga á lifrarstarfsemi reglulega og eftir ábendingum, á grunni klíníks mats. Meðhöndla skal sjúklinga með breytingum á meðferð með toripalímabi (sjá kafla 4.2) og barksterum, samkvæmt klínísku mati (sjá leiðbeiningar um meðferð með barksterum í kafla 4.4 hér að ofan).

Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Nýrnahettubarkarskerðing

Toripalímab getur valdið frumkominni eða afleiddri nýrnahettubarkaskerðingu (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til klínískra teikna og einkenna nýrnahettubarkaskerðingar. Í tilvik 2.-4. stigs nýrnahettubarkaskerðingar skal gjöf toripalímabs frestað þar til sjúklingurinn er klínískt stöðugur í lífeðlisfræðilegri hormónauppbótarmeðferð (sjá kafla 4.2).

Heiladingulsbólga

Toripalímab getur valdið ónæmistengdri heiladingulsbólgu (sjá kafla 4.8). Heiladingulsbólga getur komið fram með bráðum einkennum sem tengjast massaáhrifum svo sem höfuðverk, ljósfælni eða sjónsviðsgöllum. Heiladingulsbólga getur valdið heiladingulsbresti. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna heiladingulsbólgu. Í tilvik 2.-4. stigs heiladingulsbólgu skal gjöf toripalímabs frestað þar til sjúklingurinn er klínískt stöðugur í lífeðlisfræðilegri hormónauppbótarmeðferð (sjá kafla 4.2).

Skjaldkirtilssjúkdómar

Toripalímab getur valdið ónæmistengdum skjaldkirtilssjúkdómum (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna skjaldkirtilssjúkdóma fyrir og reglulega meðan á meðferð stendur, sem og eftir ábendingum á grunni klíníks mats.

Meðhöndla má vanvirkni skjaldkirtils með uppbótarmeðferð án þess að breyta gjöf toripalímabs og án barkstera (sjá kafla 4.2). Skjaldkirtilsbólga getur komið fram með eða án samhliða truflunar á starfsemi skjaldkirtils. Meðhöndla má skjaldkirtilsbólgu og vanvirkni skjaldkirtils samkvæmt einkennum, sem getur falið í sér bælingu skjaldkirtils og/eða barksterameðferð við bráðri skjaldkirtilsbólgu. Fresta skal gjöf toripalímabs í tilvik ≥ 3 . stigs skjaldkirtilsbólgu eða ofvirkni skjaldkirtils þar til náðst hefur stjórn á henni með læknismeðferð og sjúklingurinn er klínískt stöðugur. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til vanvirkni skjaldkirtils sem kann að fylgja í kjölfar ofvirkni skjaldkirtils eða skjaldkirtilsbólgu. Fylgjast skal með starfsemi skjaldkirtils og hormónavirkni til að tryggja viðeigandi hormónauppbót.

Sykursýki af gerð 1, sem getur komið fram með ketónblóðsýringu af völdum sykursýki

Toripalímab getur valdið ónæmistengdri sykursýki af gerð I (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna blóðsykurshækkunar eða annarra einkenna sykursýki. Hefja skal insúlínmeðferð við sykursýki af gerð I samkvæmt klínísku mati og fresta gjöf toripalímabs hjá sjúklingum með ≥ 3 . stigs blóðsykurshækkun. Hefja má meðferð með toripalímabi að nýju þegar náðst hefur stjórn á sykursýki með læknismeðferð, þ.m.t. insúlínmeðferð, og sjúklingurinn er klínískt stöðugur (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengd nýrnabólga

Toripalímab getur valdið ónæmistengdri nýrnabólgu (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til breytinga á starfsemi nýrna og annarra orsaka truflana á nýrnastarfsemi. Breyta skal meðferð

með torípalímabi (sjá kafla 4.2) og hefja meðferð með barksterum, samkvæmt klínísku mati (sjá leiðbeiningar um meðferð með barksterum í kafla 4.4 hér að ofan).

Ónæmistengdar aukaverkanir í húð

Torípalímab getur valdið ónæmistengdum útbrotum eða húðbólgu (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá flögnunarhúðbólgu, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrminga og altækum einkennum, sem og húðþekjudrepslosi, hjá sjúklingum sem fá PD-1/PD-L1 blokkandi mótefni.

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til aukaverkana í húð og meðhöndla með breytingum á meðferð með torípalímabi (sjá kafla 4.2) og barksterum, samkvæmt klínísku mati (sjá leiðbeiningar um meðferð með barksterum í kafla 4.4 hér að ofan).

Ónæmistengd hjartavöðvabólga

Torípalímab getur valdið ónæmistengdri hjartavöðvabólgu (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna hjartavöðvabólgu. Ef grunur leikur á hjartavöðvabólgu skal tafarlaust hefja háskammta sterameðferð og hafa samráð við hjartalækni með greinandi þaulskoðun í samræmi við gildandi klínískar leiðbeiningar. Meðhöndla skal sjúklinga með breytingum á meðferð með torípalímabi (sjá kafla 4.2) og barksterum, samkvæmt klínísku mati (sjá leiðbeiningar um meðferð með barksterum í kafla 4.4 hér að ofan). Íhugið að bæta við ónæmisbælandi lyfjum ef ástandið batnar ekki innan 48 klst. eftir upphaf barksterameðferðar.

Ónæmistengd vöðvabólga

Torípalímab getur valdið ónæmistengdri vöðvabólgu (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna vöðvabólgu. Ef grunur leikur á vöðvabólgu skal fylgjast með rað-aldólasa og kreatínínasa og íhuga greinandi þaulskoðun samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Meðhöndla skal sjúklinga með breytingum á meðferð með torípalímabi (sjá kafla 4.2) og barksterum, samkvæmt klínísku mati (sjá leiðbeiningar um meðferð með barksterum í kafla 4.4 hér að ofan).

Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir

Vegna verkunarmáta torípalímabs geta aðrar ónæmistengdar aukaverkanir komið fram, þ.m.t. alvarleg atvik (svo sem heilabólga, afmýlingartaugakvilli [þ.m.t. heilkenni bráðrar fjöлтаugabólgu], vöðvaslensheilkenni, sarklíki, æðabólga, rákvöðvalýsa). Klínískt mikilvægar ónæmistengdar aukaverkanir sem greint var frá hjá innan við 1% sjúklinga sem fengu meðferð með torípalímabi í klínískum rannsóknum voru m.a. brisbólga, litubólga, æðahjúpsbólga, ónæmistengd liðbólga og ónæmistengd blöðrubólga. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna ónæmistengdra aukaverkana og meðhöndla með breytingum á meðferð með torípalímabi (sjá kafla 4.2) og barksterum, samkvæmt klínísku mati (sjá leiðbeiningar um meðferð með barksterum í kafla 4.4 hér að ofan).

Ígræðslutengdar aukaverkanir

Greint hefur verið frá höfnun ígræðdra líffæra hjá sjúklingum sem fengu meðferð með PD-1 hemlum eftir markaðssetningu lyfsins. Meðferð með torípalímabi getur aukið hættu á höfnun hjá sjúklingum sem hafa fengið líffæri ígrætt. Íhuga skal ávinning af meðferð með torípalímabi á móti hættunni á höfnun líffæris hjá þeim sjúklingum.

Alvarlegir og jafnvel banvænir fylgikvillar geta komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (HSCT) fyrir eða eftir meðferð með PD-1/PD-L1 blokkandi mótefni. Fylgikvillar sem tengjast ígræðslu eru m.a. ofurbráð hýsilsótt, bráð hýsilsótt, langvinn hýsilsótt, lifrabláæðastíflusjúkdómur eftir skilyrðingu með minnkuðum styrk og heilkenni með hita þar sem notkun stera er nauðsynleg án þekktrar orsakar sýkingar. Þessir fylgikvillar geta komið fram þrátt fyrir inngripsmeðferð milli PD-1/PD-L1 blokkunar og ósamgena HSCT. Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til vísbendinga um fylgikvilla sem tengjast ígræðslunni og grípa tafarlaust inn í. Íhuga skal ávinning á móti áhættu af meðferð með PD-1/PD-L1 blokkandi mótefni fyrir eða eftir ósamgena HSCT.

Innrennslistengd viðbrögð

Torípalímab getur valdið alvarlegum og jafnvel lífshættulegum innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna innrennslistengdra viðbragða. Meðhöndla skal sjúklinga með breytingum á meðferð með torípalímabi og stuðningsmeðferð, háð klínísku mati (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum með innrennslistengd viðbrögð má íhuga forlyfjameðferð með hitalækkandi lyfjum og andhistamínunum til að draga úr hættu á síðari innrennslistengd viðbrögðum.

Sjúklingar sem eru útilokaðir frá klínískum rannsóknum

Sjúklingar með virkar sýkingar (virka berkla eða lifrabólgu B eða C eða HIV-sýkingu), ónæmisbælt ástand (altæka barkstera > 10 mg sólarhringsjafngildi prednisóns innan 2 vikna frá slembiröðun), virka, altæka sjálfsofnæmissjúkdóma (að frátalinni vanvirkni skjaldkirtils eða sykursýki sem höfð er stjórn á), virk eða ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi, ECOG-gildi ≥ 2 eða sögu um millivefslungnasjúkdóm, voru ekki tækir til þátttöku í klínískum rannsóknum á torípalímabi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða miðlungsskerta til verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Þar sem gögn vantar skal gæta varúðar við notkun torípalímabs hjá þessum sjúklingahópum að undangengnu vandlegu mati á hlutfalli ávinnings og áhættu fyrir sjúklinginn.

Hjálparefni með þekkt áhrif

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar. Þar sem torípalímab hreinsast úr blóðrásinni með frálífun er ekki búist við neinum efnaskiptamilliverkunum milli lyfja. Torípalímab er ekki hvarfefni fyrir cytókróm P450 eða ferjur fyrir virk efni. Torípalímab er ekki frumuboðefni og ólíklegt er að það hafi móstandi áhrif á frumuboðefni. Að auki er ekki búist við lyfjahvarfafræðilegri milliverkun torípalímabs við virk efni sem eru litlar sameindir. Engar vísbendingar eru um milliverkun sem miðlað er með ósértækri úthreinsun á niðurbrotsefnum leysikorna fyrir mótefni.

Forðast skal notkun altækra barkstera eða ónæmisbælandi lyfja áður en meðferð með torípalímabi er hafin, vegna hugsanlegrar truflunar þeirra á lyfhrifum og verkun torípalímabs. Hinsvegar er hægt að nota altæka barkstera eða önnur ónæmisbælandi lyf eftir að meðferð með torípalímabi er hafin til að meðhöndla ónæmistengdar aukaverkanir (sjá kafla 4.4). Barkstera má einnig nota sem forgjafarlyf, þegar torípalímab er notað ásamt krabbameinslyfjum, sem fyrirbyggjandi meðferð við uppköstum og/eða til að draga úr aukaverkunum tengdum krabbameinslyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota getnaðarvarnir meðan á meðferð með torípalímabi stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að hafa fengið síðasta skammt af torípalímabi.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun torípalímabs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa ekki verið gerðar með torípalímabi en með dýrarannsóknum hefur verið sýnt fram á að hömlun PD-1/PD-L1 ferlisins getur leitt til aukinnar hættu á ónæmistengdri höfnun fösturs og leitt til fösturdauða (sjá kafla 5.3). Vitað er að immúnóglóbúlín G4 úr mönnum (IgG4) fer yfir fylgjuþröskuldinn og því getur torípalímab hugsanlega borist frá móður til fösturs. Ekki má nota torípalímab á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar sem nota ekki getnaðarvörn nema klínískur ávinningur vegi þyngra en áhætta.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort torípalímab skilst út í brjóstamjólk. Vitað er að mótefni (þ.m.t. IgG4) skiljast út í brjóstamjólk og er ekki hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbarn sem er á brjósti. Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/fresta meðferð með torípalímabi með hliðsjón af ávinningi af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinningi af meðferð fyrir konuna.

Ef kona kys meðferð með torípalímabi skal segja henni að gefa ekki brjóst meðan hún fær torípalímab og í a.m.k. 4 mánuði eftir að hafa fengið síðasta skammt af torípalímabi.

Frjósemi

Rannsóknir til að meta áhrif torípalímabs á frjósemi hafa ekki verið gerðar (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Torípalímab hefur lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hjá sumum sjúklingum hefur verið greint frá svima og þreytu eftir gjöf torípalímabs (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Torípalímab ásamt krabbameinslyfjum sem innihalda platínu (sjá kafla 4.2)

Öryggi torípalímabs sem gefið er ásamt krabbameinslyfjum sem innihalda platínu hefur verið metið hjá 403 sjúklingum með nefkokskrabbamein eða flöguþekjukrabbamein í vélinda sem fengu 240 mg af torípalímabi á 3 vikna fresti í rannsóknunum JUPITER-02 eða JUPITER-06. Miðgildi meðferðarlengdar hjá þessum sjúklingum var 6,5 mánuðir (á bilinu 1 sólarhringur-2,1 ár). Tíðni sem kemur fram hér að neðan og í töflu 2 er byggð á öllum tilkynntum aukaverkunum, óháð mati rannsóknaraðila á orsakasamhengi. Í þessum sjúklingahópi voru algengustu aukaverkanirnar blóðleysi (44,9%), hvítfrumnafæð (41,7%), daufkyrningafæð (39,0%), blóðflagnafæð (30,3%), ógleði (29,8%), uppköst (27,3%), minnkuð matarlyst (23,8%), útbrot (23,8%), þreyta (23,6%), óeðlileg lifrarpróf (22,3%), vanvirkni skjaldkirtils (18,4%), hægðatregða (16,6%), taugakvilli (15,1%), ristilbólga (14,1%), hiti (13,6%), hósti (11,4%), kláði (11,4%), minnkuð nýrnaúthreinsun kreatínins (11,2%) og blóðnatríumlækkun (10,2%). Tíðni 3.-5. stigs aukaverkana hjá sjúklingum með krabbamein í nefkoki var 81,5% fyrir samsetta meðferð með torípalímabi og 83,9% fyrir krabbameinslyfjameðferð eingöngu og hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í vélinda var hún 24,9% fyrir samsetta meðferð með torípalímabi og 13,6% fyrir krabbameinslyfjameðferð eingöngu.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum á torípalímabi í einlyfjameðferð eða ásamt krabbameinslyfjum eru taldar upp í töflu 2. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðni skilgreinist svo: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Í töflu 2 koma aðeins fram meðferðartengdar aukaverkanir lyfja. Tíðni aukaverkana í klínískum rannsóknum byggist á tíðni aukaverkana af öllum orsökum, þar sem hlutfall aukaverkana getur átt sér aðrar orsakir en lyfið, svo sem sjúkdóminn, önnur lyf eða óskyldar orsakir. Aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni.

Öryggisupplýsingarnar byggjast á 1.514 sjúklingum sem voru útsettir fyrir torípalímabi (af þeim voru 1.100 sjúklingar útsettir fyrir torípalímab einlyfjameðferð og 514 sjúklingar ásamt krabbameinslyfjum) með meðal útsetningartíma fyrir torípalímabi 7,0 mánuði (á bilinu 0,03 mánuðir til 35,9 mánuðir) og miðgildi útsetningartíma 3,7 mánuði (millifjórðungsbil 8,7 mánuðir) í 15 1., 2., eða 3. stigs klínískum rannsóknum. Sjá má lýðfræðipplýsingar og upplýsingar um einkenni við upphaf rannsóknar hjá þátttakendum í helstu klínísku rannsóknunum í kafla 5.1.

Þegar torípalímab er gefið ásamt krabbameinslyfjum vísast til samantekta á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi þætti samsettrar meðferðar áður en meðferð er hafin.

Tafla 2: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með torípalímabi

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	sýking í efri öndunarvegi
Algengar	lungnabólga, þvagfærasýking, sýking (ekki flokkuð eftir stað eða sjúkdómsvaldi), eyrnasýkingar ¹ , tann- og munnvefjasýkingar ² , áblástur/ristill
Sjaldgæfar	tárubólga, tannholdsbólga, sýkingar í húð og undirhúð ³ , húðsýkingar, blóðsýking, sýking í tá, naglgerðisbólga/fótasveppur í nöglum, bein- og mergbólga, lungnaberkclar
Mjög sjaldgæfar	sarpbólga, endurvirkjuð lifrabólga B, vöðvaigerð, þvagsýklasótt
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (þ.m.t. blöðrur og separ)	
Algengar	æxlisverkir
Sjaldgæfar	æxlisblæðingar, æxlisrof
Mjög sjaldgæfar	mergrangvaxtarheilkenni
Blóð og eitlar	
Mjög algengar	blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð
Algengar	hvítfrumnafjölgun, daufkyrningafjölgun, eitilfrumnafæð
Sjaldgæfar	storkukvilli, beinmergsbilun, mergbæling
Mjög sjaldgæfar	eósínfíklapurð, blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar	ofnæmi/fléttusótt
Innkirtlar	
Mjög algengar	vanvirkni skjaldkirtils
Algengar	ofvirkni skjaldkirtils
Sjaldgæfar	skjaldkirtilsbólga, nýrnahettubarkarskerðing/minnkað kortisol, skjaldkirtilssjúkdómur (að undanskilinni vanvirkni skjaldkirtils og ofvirkni skjaldkirtils), heiladingulsbólga/heiladingulsminnkunarheilkenni
Mjög sjaldgæfar	kalkvakaóhóf, heiladingulsbrestur
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	minnkuð matarlyst, blóðnatríumlækkun, þyngdartap, blóðpróteinlækkun, blóðsykurshækkun, blóðkalíumlækkun, þvagsýrudreyri/þvagsýrugigt
Algengar	blóðklóríðlækkun, blóðmagnesiumlækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun, blóðkalíumhækkun, blóðkalsíumhækkun, blóðsykurslækkun, vessapurð
Sjaldgæfar	blóðsaltaójafnvægi, blóðfosfatsóhóf, blóðnatríumhækkun, sýru- og basaröskun ⁴ , sykursýki, vannæring, blóðmagnsminnkun
Mjög sjaldgæfar	blóðfitulækkun
Geðræn vandamál	
Algengar	svefnþægni/svefnleysi
Sjaldgæfar	geðdeyfð/vanlíðan, kvíði
Mjög sjaldgæfar	geðröskun, fjörfiskur
Taugakerfi	
Mjög algengar	taugakvillar ⁵

Algengar	sundl, höfuðverkur, taugaeiturhrif, bragðtruflun
Sjaldgæfar	svefnhöfði, yfirlið, heilakvilli, flogaveiki, skjálfti, minnisskerðing, tormæli, taugakerfisröskun, talröskun
Mjög sjaldgæfar	truflun á athygli, blæðing innan höfuðkúpu, þverlömum
Augu	
Algengar	óskýr sjón
Sjaldgæfar	augnbólga ⁶ , augnhreyfingaröskun, doppubjúgur
Mjög sjaldgæfar	bólga í augnloki, glákukreppur, fjarsýni, sjónhimnublaðing
Eyru og vöndarhús	
Algengar	eyrnakvilli ⁷
Sjaldgæfar	svimi, heyrnarleysi
Hjarta	
Mjög algengar	hjartsláttartruflun ⁸
Sjaldgæfar	útflæði úr gollurshúsi, hjartabilun/hjartaröskun, hjartavöðvabólga/ónæmismiðluð hjartavöðvabólga, skemmdir á hjartavöðva/blóðþurrð í hjartavöðva, óþægindi í hjarta
Mjög sjaldgæfar	ósæðarlokusjúkdómur, hjartasjúkdómur
Æðar	
Algengar	háþrýstingur, lágþrýstingur/réttstöðulágþrýstingur, blóðrek og segamyndun
Sjaldgæfar	bláæðabólga
Mjög sjaldgæfar	ósæðargúlpur, roði
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	hósti
Algengar	mæði, millivefslungnabólga/ónæmisbundinn lungnasjúkdómur/millivefslungnasjúkdómur, raskanir í efri öndunarvegi ⁹ , blóðhósti, blóðnasir, fleiðruútflæði, hiksti, vanlíðan, ofnæmiskvef
Sjaldgæfar	nefstífla, öndunarbílun, berkjukrampi, skútaröskun, ásvelgingarlungnabólga, aukinn hráki, barka-vélindafistill
Mjög sjaldgæfar	vatnsbrjóst, brjósthimnubólga, þykkun raddbanda
Meltingarfæri	
Mjög algengar	ógleði/meltingarónot/ropi, uppköst, hægðatregða, ristilbólga/niðurgangur, kviðverkir
Algengar	munnbólga, þaninn kviður/vindgangur, munnpurrkur, kyngingartregða, tannpína, blæðing í meltingarvegi, vélindabakflæðissjúkdómur/saltsýruofmagn
Sjaldgæfar	þarmastífla/garnastífluvottur, magabólga, maga- og garnabólga, vélindastífla, brisbólga, bakraufarverkur, magatruflanir, magasár, meltingakvilli, magavíkkun, magafistill, snertiskynsminnkun í munni
Mjög sjaldgæfar	hægðaköggull, vélindasár, brissjúkdómur, garnaveggsgloft, bólgin tunga, mislitun á tungu
Lifur og gall	
Mjög algengar	Gallrauðadreyri/gula
Algengar	lifrabólga ¹⁰ , auknar heildargallsýrur
Sjaldgæfar	lifrarverkur, gallblöðrubólga, lifrarfítukvilli
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	útbrot ¹¹ , kláði
Algengar	hárlos, skjallblettur, litunarröskun

Sjaldgæfar	nætursviti, húðkvilli, húðflögnun, ofsvitnun, húðpurrrkur, húðsár, hárlitarbreytingar, sóri, ljósnæmisviðbragð, oflitun húðar
Mjög sjaldgæfar	húð- og vöðvabólga, hvítbrá, taugaskinnþroti, naglmissir, húðverkur, spikfellsbólga, blöðrusótt, ellipurpuri, háráðavíkkun
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	stoðkerfisverkir
Algengar	vöðvaslappleiki, liðbólga/minnkað hreyfisvið liða/liðgrenndarbólga
Sjaldgæfar	vöðvakrampar, hryggþófarifnun, vöðvabólga
Mjög sjaldgæfar	útlímamassi
Nýru og þvagfæri	
Mjög algengar	próteinmiga, blóðmiga
Algengar	nýrnameiðsli/nýrnakvilli
Sjaldgæfar	óeðlilega tíð þvaglát, vatnsnýra, nýrnabikarsvíkkun, þvagálsvíkkun
Mjög sjaldgæfar	blöðrubólga án sýkingar, þvagpípuþan, ónæmisbundinn nýrnasjúkdómur
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar	góðkynja stækkun blöðruhálskirtils, brjóstverkur, kynfærabjúgur, pungbjúgur
Mjög sjaldgæfar	tíðapurrð, asatíðir, tíðakvilli, óreglulegar tíðir, kölkun blöðruhálskirtils, bólga í kvensköpum og leggöngum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	þreyta, hiti, verkir ¹²
Algengar	bjúgur, influensulík veikindi, andlitsbjúgur, kuldahrollur, augnkvilli ¹³
Sjaldgæfar	andlitsverkur, þroti, hitaóþol, þorsti
Mjög sjaldgæfar	viðbrögð á inngjafarstað, ofvöxtur í vef, verkur út frá lækningatæki, útseyting
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	óeðlilegt lifrarpróf, óeðlilegt skjaldkirtilspróf, hækkuð eða lækkuð lípíð, óeðlilegar niðurstöður þvagrannsóknar ¹⁴
Algengar	minnkuð nýrnaúthreinsun kreatíníns, minnkaður kreatínínasi í blóði/aukinn kreatínínasi í blóði, hækkuð gildi laktat dehydrógenasa í blóði, aukinn amýlasi, óeðlilegur eítílfurumfjöldi/óeðlilegur einkjörnungafjöldi, aukinn alkalískur fosfatasi í blóði, aukið þvagefni í blóði, þyngdaraukning, aukinn lípasi, óeðlilegt hjartalínurit, aukið C-viðbragðsnæmt prótein, blóð í hægðum (occult blood positive), óeðlileg niðurstaða úr hjartarannsókn ¹⁵
Sjaldgæfar	minnkaður blóðflagnafjöldi, jákvæð skjaldhamlandi mótefni, óeðlilegur rauðkyrningafjöldi, aukið prolaktín í blóði, minnkað testósterón í blóði, aukin brúðfrumnaðveikja í blóði, aukin gulbúskveikja í blóði, minnkuð þvagmyndun
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Sjaldgæfar	innrennslistengd viðbrögð, mar/vöðvameiðsli, rifbeinsbrot

Eftirfarandi hugtök tákna hópa tengdra atvika sem lýsa lækisfræðilegu ástandi frekar en einu atviki.

¹Eyrnasýkingar eru m.a. stikilbólga, hljóðhimnubólga og miðeyrabólga

²Tann- og mjúkvessýkingar í munni eru m.a. þruska, mjúkvessbólga og tannslíðursbólga.

³Sýkingar í húð og undirhúð eru m.a. húðbeðsbólga, hársliðursbólga og húðbeðsigerð.

⁴Sýru- og basaraskanir eru m.a. blóðsýring, efnaskiptalýting og efnaskiptaröskun.

⁵Taugakvillar eru m.a. deyfing, lyktarskynsleysi, nálarðofi (formication), snertiskynsminnkun, Lhermitte-fyrirbæri, taugaskaði, úttaugakvilli, náladofi (paraesthesia), lyktarglöp, hreyfiúttaugakvilli, skynúttaugakvilli, dálkssamtaugarlömun, tungulömun, fráfarandataugarsjúkdómur, fráfarandataugarskaði og raddbandslömun.

⁶Augnbólgur eru m.a. augnbólga, lithimnubólga, glærubólga og æðahjúpsbólga.

⁷Eyrnakvillar eru m.a. eyrnaverkur, kokhlustarröskun, minnkuð vanheyrnarskerpa, miðeyrabólga, útferð úr eyra og eyrnasuð.

⁸Byggt á staðlaðri skoðun, þ.m.t. hægsláttarglöpum og hraðsláttarglöpum.

⁹Kvillar í efri öndunarvegi eru m.a. slímhúðarbólga, þurrkur í hálsi, barkakýlisbjúgur, barkakýlisverkur, nefstífla, nefverkur, nefrennsli og erting í hálsi.

¹⁰Lifrabólgur eru m.a. lifrarskaði af völdum lyfja, lifrabilun, óeðlileg lifrarstarfsemi og ónæmisbundin lifrabólga.

¹¹Útbrot eru m.a. húðbólga, örtulík húðbólga, ofnæmishúðbólga, lyfjaskinnþroti, exem, hörundsroði, regnbogaroði, húðbólga í höndum, handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome), bólur, útbrot, roðahúðarútbrot, almenn útbrot, dröfnuörðuútbrot, nabbaútbrot, kláðaútbrot, graftarbóluútbrot, vessablöðruútbrot, húðhörsli og ofsakláði.

¹²Verkir eru m.a. óþægindi fyrir brjósti, brjóstverkur, augnverkur, eitlaverkur, brjóstverkur annar en hjartaverkur og verkur.

¹³Augnkvillar eru m.a. drer, tvísýni, augnþurrkur, augnkláði og augnbólga.

¹⁴Óeðlilegar niðurstöður þvagrannsóknar eru m.a. gallrauðþvag til staðar, kristalþvag til staðar, glúkósaþvag til staðar, aukið þvagefni í þvagi, nýrnaþræðir (casts) í þvagi, þvagbotnfall, aukinn gallrauði í þvagi, ketón í þvagi, aukið úróbílinógenþvag og jákvæð hvít blóðkorn í þvagi.

¹⁵Óeðlileg niðurstaða úr hjartarannsókn er m.a. aukinn kreatíníní MB í blóði, aukið natríumræsihormón í heila og aukið trópónín.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Upplýsingar um eftirfarandi ónæmistengdar aukaverkanir eru byggðar á 403 sjúklingum sem fengu torípalímab í skammtinum 240 mg á þriggja vikna fresti ásamt platínu- og gemesítabín-krabbameinslyfjameðferð (n=146) eða ásamt cisplatíni og paklítaxeli (n=257). Leiðbeiningum um meðhöndlun þessara aukaverkana er lýst í köflum 4.2 og 4.4.

Ónæmistengdar aukaverkanir (sjá kafla 4.4).

Ónæmistengd millivefslungnabólga

Ónæmistengd millivefslungnabólga kom fram hjá 3,2% (13/403) sjúklinga sem fengu torípalímab í rannsóknunum JUPITER-02 og JUPITER-06, þ.m.t. 2 (0,5%) 3. stigs og 7 (1,7%) 2. stigs aukaverkanir. Miðgildi tíma sem leið þar til millivefslungnabólga kom fram var 5,4 mánuðir (á bilinu 1,3 til 16,6 mánuðir). Miðgildi varanleika var 2,8 mánuðir (á bilinu 0,8 til 20,9 mánuðir). Barksterar voru gefnir 69,2% (9/13) sjúklinga. Meðferð var hætt varanlega hjá 3 (0,7%) sjúklingum og gjöf torípalímabs frestað hjá 5 (1,2%). Ónæmistengd millivefslungnabólga gekk til baka hjá 31,0% (4/13) sjúklinga.

Ónæmistengd ristilbólga

Ónæmistengd ristilbólga kom fram hjá 0,7% (3/403) sjúklinga sem fengu torípalímab í rannsóknunum JUPITER-02 og JUPITER-06, þ.m.t. 2 (0,5%) 3. stigs og 1 (0,2%) 2. stigs aukaverkun. Miðgildi tíma sem leið þar til ristilbólga kom fram var 3,7 mánuðir (á bilinu 1,5 til 5,1 mánuðir). Miðgildi varanleika var 1,3 mánuðir (á bilinu 1,3 til 1,3 mánuðir). Barksterar voru gefnir 66,7% (2/3) þessara sjúklinga. Meðferð var hætt varanlega hjá 2 (0,5%) sjúklingum og gjöf torípalímabs frestað hjá 1 (0,2%) sjúklingi. Ónæmistengd ristilbólga hjaðnaði hjá 33% (1/3) þessara sjúklinga.

Eituráhrif á lifur og ónæmistengd lifrabólga

Ónæmistengd lifrabólga kom fram hjá 2,0% (8/403) sjúklinga sem fengu torípalímab í rannsóknunum JUPITER-02 og JUPITER-06, þ.m.t. 2 (0,5%) 4. stigs, 5 (1,2%) 3. stigs og 1 (0,2%) 2. stigs aukaverkun. Miðgildi tíma sem leið þar til lifrabólga kom fram var 4,0 mánuðir (á bilinu 0,7 til 22,7 mánuðir). Miðgildi varanleika var 0,6 mánuðir (á bilinu 0,4 til 3,2 mánuðir). Barksterar voru gefnir 7 af þessum 8 (87,5%) sjúklingum. Meðferð var hætt varanlega hjá 5 (1,2%) sjúklingum og gjöf torípalímabs frestað hjá 2 (0,5%). Ónæmistengd lifrabólga gekk til baka hjá 87,5% (7/8) þessara sjúklinga.

Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Ónæmistengd nýrnaheftubarkarskerðing kom fram hjá 0,2% (1/403) sjúklinga sem fengu torípalímab í rannsóknunum JUPITER-02 og JUPITER-06, þ.m.t. 1 (0,2%) 3. stigs aukaverkun. Tími sem leið þar til aukaverkunin kom fram var 2,0 mánuðir. Þessum sjúklingi voru gefnir barksterar. Meðferð með torípalímabi var hætt varanlega.

Skjaldkirtilsbólga kom fram hjá 2,0% (8/403) sjúklinga sem fengu torípalímab í rannsóknunum JUPITER-02 og JUPITER-06, þ.m.t. 4 (1,0%) 2. stigs og 4 (1,0%) 1. stigs aukaverkanir. Miðgildi tíma

sem leið þar til skjaldkirtilsbólga kom fram var 5,9 mánuðir (á bilinu 0,7 til 13,5 mánuðir). Miðgildi varanleika var 11,7 mánuðir (á bilinu 7,4 til 17,8 mánuðir). 1/8 (12,5%) sjúklinga þurftu barkstera og 5/8 (62,5%) hormónauppbótarmeðferð. Meðferð var hætt varanlega hjá 1/403 (0,2%) sjúklingi og gjöf frestað hjá 1/403 (0,2%). Skjaldkirtilsbólga gekk til baka hjá 12,5% (1/8) þessara sjúklinga.

Hjá sjúklingum sem fengu torípalímab í rannsóknunum JUPITER-02 og JUPITER-06 kom ofvirkni skjaldkirtils fram hjá 2,0% (8/403) þeirra, sem allt voru 1. stigs aukaverkanir. Miðgildi tíma sem leið þar til ofvirkni skjaldkirtils kom fram var 6,5 mánuðir (á bilinu 1,5 til 12,5 mánuðir). Miðgildi varanleika var 1,4 mánuðir (á bilinu 0,7 til 3,7 mánuðir).

Vanvirkni skjaldkirtils kom fram hjá 17,1% (69/403) sjúklinga sem fengu torípalímab í rannsóknunum JUPITER-02 og JUPITER-06, með 46 (11,4%) 2. stigs og 23 (5,7%) 1. stigs aukaverkunum. Miðgildi tíma sem leið þar til vanvirkni skjaldkirtils kom fram var 5,9 mánuðir (á bilinu 1,2 til 20,7 mánuðir). Miðgildi varanleika var 3,2 mánuðir (á bilinu 0,4 til 30,6 mánuðir). Þörf var á uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormónum hjá 72,5% (50/69) sjúklinga. Barksterar voru gefnir 1/69 (1,4%) sjúklingi. Enginn sjúklingur hætti meðferð varanlega en hlé var gert á gjöf torípalímabs hjá 1,2% (5/403) þeirra.

Hjá sjúklingum sem fengu torípalímab í rannsóknunum JUPITER-02 og JUPITER-06 kom fram sykursýki hjá 0,2% (1/403), þ.á m. 1 (0,2%) 3. stigs aukaverkun en engin 2. stigs aukaverkun. Tími sem leið þar til sykursýki kom fram var 0,7 mánuðir. Sjúklingurinn fékk ekki barkstera en fékk meðferð með insúlíni. Sjúklingurinn var hvorki látinn hætta meðferð með torípalímabi varanlega né var gert hlé á gjöf þess.

Hjá sjúklingum sem fengu torípalímab í rannsóknunum JUPITER-02 og JUPITER-06 kom heiladingulsbólga fram hjá 0,2% (1/403) þeirra með 1 (0,2%) 2. stigs aukaverkun. Tími sem leið þar til heiladingulsbólga kom fram var 23,7 mánuðir. Barksterar voru gefnir og sjúklingurinn hætti hvorki varanlega í meðferð með torípalímabi né var skömmtun frestað hjá honum.

Ónæmistengdar aukaverkanir í húð

Ónæmistengdar aukaverkanir í húð komu fram hjá 9,4% (38/403) sjúklinga sem fengu torípalímab í rannsóknunum JUPITER-02 og JUPITER-06, þ.m.t. 12 (3,0%) 3. stigs og 8 (2,0%) 2. stigs aukaverkanir. Miðgildi tíma sem leið þar til ónæmistengd húðviðbrögð komu fram var 1,0 mánuður (á bilinu 0,1 til 23,1 mánuður). Miðgildi varanleika var 1,2 mánuðir (á bilinu 0,1 til 13,1 mánuðir). 18,4% (7/38) sjúklinganna með ónæmistengdar aukaverkanir í húð þurftu altæka barkstera. Ónæmistengdar aukaverkanir í húð leiddu til þess að meðferð með torípalímabi var hætt varanlega hjá 1,5% (6) sjúklinga. Ónæmistengdar aukaverkanir í húð gengu til baka hjá 73,7% (28/38) þessara sjúklinga.

Ónæmistengd hjartavöðvabólga

Ónæmistengd hjartavöðvabólga kom fram hjá 0,7% (3/403) sjúklinga sem fengu torípalímab í rannsóknunum JUPITER-02 og JUPITER-06, þ.m.t. 2 (0,5%) 4. stigs og 1 (0,2%) 3. stigs aukaverkun. Miðgildi tíma sem leið þar til ónæmistengd hjartavöðvabólga fram var 1,7 mánuðir (á bilinu 1,4 til 4,1 mánuður). Miðgildi varanleika var 1,3 mánuðir (á bilinu 1,0 til 1,6 mánuðir). Allir þrír sjúklingarnir með ónæmistengda hjartavöðvabólgu fengu barkstera. Tveir sjúklingar hættu varanlega í meðferð með torípalímabi og ekki var gert hlé á skömmtun hjá neinum sjúklingi. Ónæmistengd hjartavöðvabólga gekk til baka hjá 33,3% (1/3) þessara sjúklinga.

Ónæmistengd vöðvabólga

Ónæmistengd vöðvabólga kom fram hjá 0,5% (2/403) sjúklinga sem fengu torípalímab í rannsóknunum JUPITER-02 og JUPITER-06, þ.m.t. 2 (0,5%) 3. stigs aukaverkanir en engin 2. stigs aukaverkun. Miðgildi tíma sem leið þar til ónæmistengd vöðvabólga kom fram var 2,5 mánuðir (á bilinu 1,2 til 3,9 mánuðir). Sjúklingarnir tveir með ónæmistengda vöðvabólgu fengu barkstera og báðir hættu varanlega í meðferð með torípalímabi.

Ónæmistengd nýrnabólga

Ónæmistengd nýrnabólga kom fram hjá 0,2% (1/403) sjúklinga sem fengu torípalímab í rannsóknunum JUPITER-02 og JUPITER-06. Tími sem leið þar til ónæmistengd nýrnabólga kom

fram var 18,2 mánuðir og varanleikinn var 3,3 mánuðir. Sjúklingurinn með ónæmistengda nýrnabólgu (4. stigs) þurfti altæka barkstera og nýrnabólga leiddi til þess að hann hætti í meðferð með torípalímabi. Nýrnabólgan gekk til baka hjá þessum sjúklingi.

Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir

Ónæmistengd blöðrubólga kom fram hjá 0,5% (2/403) sjúklinga sem fengu torípalímab í rannsóknunum JUPITER-02 og JUPITER-06, þ.m.t. 1 (0,2%) 3. stigs og 1 (0,2%) 1. stigs aukaverkun. Miðgildi tíma sem leið þar til ónæmistengd blöðrubólga fram var 5,0 mánuðir (á bilinu 3,4 til 6,6 mánuðir). Eini sjúklingurinn með 3. stigs blöðrubólgu þurfti meðferð með barksterum og hann hætti einnig varanlega í meðferð með torípalímabi. Ekki var gert hlé á skömmtun hjá hinum sjúklingnum. Ónæmistengd blöðrubólga gekk til baka hjá eina sjúklingnum með 3. stigs blöðrubólgu sem fékk barksterameðferð.

Innrennslistengd viðbrögð

Af þeim 403 sjúklingum sem fengu torípalímab ásamt krabbameinslyfjum sem innihéldu platínu í rannsóknunum JUPITER-02 eða JUPITER-06 komu innrennslistengd viðbrögð fram hjá 11 (2,7%) sjúklingum, þ.m.t. 4. stigs (0,2%), 3. stigs (0,2%) og 2. stigs (0,5%) aukaverkanir.

Á heildina litið komu innrennslistengd viðbrögð fram hjá 28 (1,8%) af 1514 sjúklingum sem fengu meðferð með torípalímabi, þ.m.t. 4. stigs (0,07%) og 3. stigs (0,13%) viðbrögð. Innrennslistengd viðbrögð leiddi til þess að meðferð með torípalímabi var hætt varanlega hjá 3 (0,2%) sjúklingum. Algeng einkenni innrennslistengdra viðbragða eru m.a. hiti, kuldaþrollur, útbrot, kláði, ógleði og lághrýstingur.

Ónæmissvörun

Eins og á við um öll meðferðarprótein er möguleiki á ónæmissvörun. Hjá sjúklingum sem fengu torípalímab greindust mótefni gegn torípalímabi sem komu fram í meðferð hjá 8,7% (128/1.479) matshæfra sjúklinga sem prófaðir voru. Engar vísbendingar komu fram um klínískt marktæk áhrif myndunar mótefna gegn torípalímabi á lyfjahvörf þess. Í öllum rannsóknum var miðgildi tíma sem leið þar til ADA kom fram 46 dagar (á bilinu 14 til 506 dagar). Ekki eru nógu margir sjúklingar til að meta áhrif ADA á verkun á fullnægjandi hátt.

Aldraðir

Af þeim 403 sjúklingum sem fengu meðferð með torípalímabi ásamt krabbameinslyfjum sem innihéldu platínu í klínískum rannsóknum voru 73,2% (295/403) yngri en 65 ára og 26,8% (108/403) 65 ára eða eldri.

Enginn heildarmunur á öryggi kom fram hjá sjúklingum ≥ 65 ára og yngri sjúklingum sem fengu torípalímab.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ef ofskömmtun á sér stað skal fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi einkennameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01FF13

Verkunarháttur

Torípalímab er mannaðlagað IgG4 einstofna mótefni sem binst PD-1 viðtakanum og hindrar víxlverkanir hans við PD-L1 og PD-L2, þar með losnar um PD-1 ferilmiðlaða hömlun á ónæmissvöruninni, þ.m.t. ónæmissvörun gegn æxlum. Binding PD-1 bindlanna, PD-L1 og PD-L2, við PD-1 viðtakann á T--frumum hamlar fjölgun T-frumna, myndun frumuboðefna og frumudrepandi virkni.

Verkun og öryggi

Nefkokskrabbamein

Verkun torípalímabs ásamt cisplatíni og gemsítabíni var rannsökuð í rannsókninni JUPITER-02, slembiröðun, fjölsetra, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 289 sjúklingum með staðbundið langt gengið nefkokskrabbamein (NPC) með meinvörpum eða endurtekið, sem er ekki tækt til meðferðar í lækningaskyni og sem höfðu ekki áður fengið altæka krabbameinslyfjameðferð við endurteknum sjúkdómi eða meinvarpssjúkdómi. Hjá sjúklingum með endurtekið nefkokskrabbamein eftir meðferð í lækningaskyni þurftu að hafa liðið a.m.k. 6 mánuðir frá síðasta skammti af geislameðferð eða krabbameinslyfjum þar til æxlin komu aftur. Sjúklingar með sjálfsofnæmissjúkdóm, annan en stöðuga vanvirkni skjaldkirtils eða sykursýki af tegund I, og sjúklingar sem þurftu altæka ónæmisbælingu, voru ekki gjaldgengir.

Slembiröðun var lagskipt í samræmi við ECOG-gildi (0 á móti 1) og sjúkdómsstig (endurtekinn sjúkdóm á móti meinvarpssjúkdómi) við upphaf rannsóknarinnar. Sjúklingar fengu aðra hvora af eftirfarandi meðferðum samkvæmt slembiröðun (1:1):

- Torípalímab 240 mg í bláæð á degi 1 ásamt cisplatíni 80 mg/m² á degi 1 og gemsítabíni 1.000 mg/m² á dögum 1 og 8 á 3 vikna fresti í allt að 6 lotur, fylgt eftir með torípalímabi 240 mg einu sinni á 3 vikna fresti, eða
- Lyfleysa í bláæð á degi 1 ásamt cisplatíni 80 mg/m² á degi 1 og gemsítabíni 1.000 mg/m² á dögum 1 og 8 á 3 vikna fresti í allt að 6 lotur, fylgt eftir með lyfleysu einu sinni á 3 vikna fresti.

Meðferð með torípalímabi eða lyfleysu hélt áfram þar til sjúkdómurinn versnaði samkvæmt RECIST v1.1 (með neðangreindri undantekningu), þar til óviðunandi eituráhrif komu fram eða í 2 ár í mesta lagi. Gjöf torípalímabs var leyfð umfram versnun á grunni röntgenmynda ef sjúklingurinn naut ávinnings samkvæmt mati rannsóknaraðilans. Æxlismat var framkvæmt á 6 vikna fresti fyrstu 12 mánuðina og á 9 vikna fresti eftir það. Helsti útkomumælikvarði verkunar var lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar (Blinded Independent Review Committee, BIRC) samkvæmt RECIST v1.1.

Einkenni rannsóknarþýðisins voru: miðgildi aldurs 48 ár (bil: 19 til 72), 4,8% 65 ára eða eldri, 83% karlar, 100% asískir og ECOG-gildi 0 (57%) eða 1 (43%). U.þ.b. 86% rannsóknarþýðisins voru með meinvarpssjúkdóm við slembiröðun, þar sem vefjafræðilegar undirgerðir nefkokskrabbameins voru m.a. 98% óhyrnismyndandi og 1% hyrnismyndandi flöguþekjukrabbamein og 1% óflokkað flöguþekjukrabbamein/annað. Meirihluti (63%) sjúklinga hafði Epstein-Barr-veiru (EBV) títra í sermi ≥ 2000 U/ml.

Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir í BIRC-metinni lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá sjúklingum sem fengu torípalímab ásamt cisplatíni/gemsítabíni samkvæmt slembiröðun samanborið við cisplatín og gemsítabín með lyfleysu.

Niðurstöður um verkun eru teknar saman í töflu 3, mynd 1 og mynd 2 hér að neðan.

Tafla 3: Niðurstöður um verkun í JUPITER-02

Endapunktur ¹	Torípalímab + cisplatín/ gemsítabín N =146	Lyfleysa + cisplatín/ gemsítabín N =143
BIRC-metin lifun án versnunar sjúkdóms (PFS)		
Fjöldi PFS-tilvika (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
Miðgildi PFS, mánuðir (95% CI)	21,4 (11,7; NE)	8,2 (7,0; 9,8)
Hættuhlutfall (95% CI) ²	0,52 (0,37; 0,73)	
Nafn--p-gildi ³	< 0,0001	
Heildarlifun (OS)		
Fjöldi dauðsfalla (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Miðgildi heildarlifunar, mánuðir (95% CI)	NE (38,7; NE)	33,7 (27,0; 44,2)
Hættuhlutfall (95% CI) ²	0,63 (0,45; 0,89)	
p-gildi ³	0,0083	

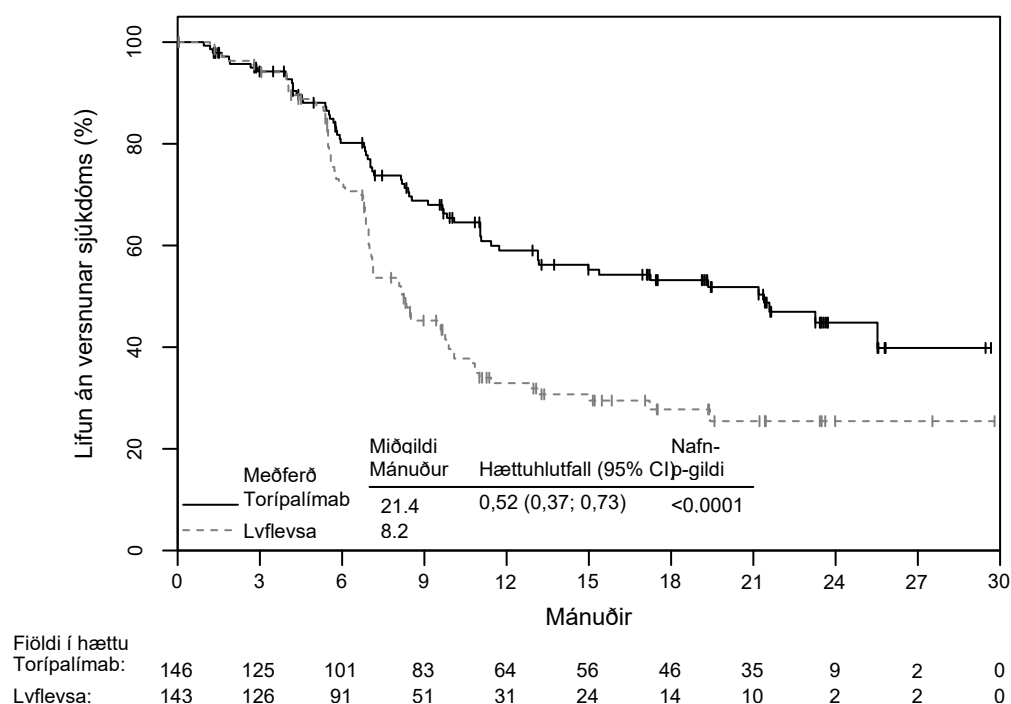
¹Lokagreining á lifun án versnunar sjúkdóms byggðist á gögnum sem hætt var að safna 8. júní 2021 og lokagreining á heildarlifun byggðist á gögnum sem hætt var að safna 18. nóvember 2022.

²Hættuhlutfallið og öryggisbil þess voru reiknuð út með lagskiptu Cox hlutfallshættulíkani.

³Tvíhliða p-gildi, byggt á lagskiptu log-rank prófi.

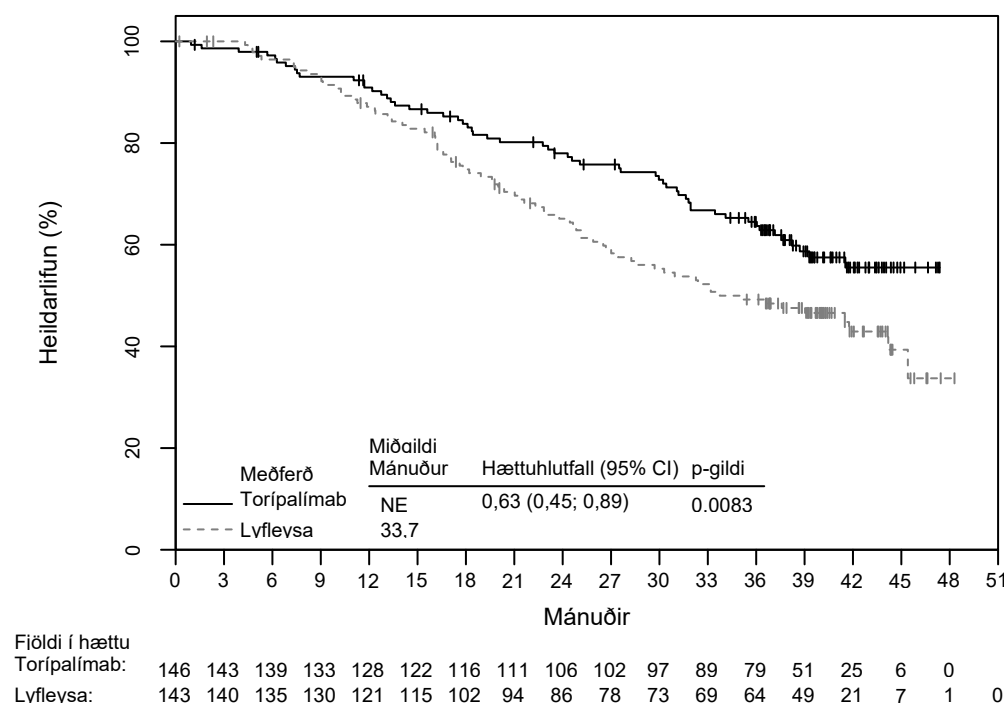
BIRC=blinduð óháð endurskoðunarnefnd; CI= öryggisbil; NE=Ekki metanlegt

Mynd 1: Kaplan-Meier-ferlar fyrir BIRC-metna lifun án versnunar sjúkdóms í JUPITER-02



lokadagur gagnasöfnunar: 8. júní 2021

Mynd 2: Kaplan-Meier-ferlar fyrir heildarlifun í JUPITER-02



lokadagur gagnasöfnunar: 18. nóv. 2022

Í könnunargreiningum hjá undirhópum á lifun án versnunar sjúkdóms heildarlifun virtust meðferðaráhrif álíka mikil á meðal undirhópa sjúklinga byggt á PD-L1 tjáningu EBV-títtra.

Aldraðir

Minnihluti sjúklinga (4,8%; 14/289) var ≥ 65 ára. Upplýsingar um þennan sjúklingahóp eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga ályktanir af þeim.

Flöguþekjukrabbamein í vélinda

Verkun toripalímabs ásamt paklítaxeli og cisplatíni var rannsökuð í rannsókninni JUPITER-06, slembiræðri, fjölsetra, eins landsvæðis, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 514 sjúklingum með staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í vélinda með meinvörpum eða endurtekið sem höfðu ekki áður fengið altæka krabbameinslyfjameðferð við endurteknum sjúkdómi eða meinvarpssjúkdómi. Hjá sjúklingum sem fengu endurtekið flöguþekjukrabbamein í vélinda eftir meðferð í lækningaskyni þurftu að hafa liðið a.m.k. 6 mánuðir frá síðasta skammti af viðbótar-, undirbúnings-krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð eða krabbameinslyfja- og geislameðferð fram til endurkomu eða a.m.k. 12 mánuðir frá síðasta skammti af viðbótarkrabbameinslyfjameðferð/lyfja- og geislameðferð með paklítaxeli og cisplatíni. Sjúklingar með sjálfsofnæmissjúkdóm, annan en stöðuga vanvirkni skjaldkirtils eða sykursýki af tegund I, og sjúklingar sem þurftu altæka ónæmisbælingu, voru ekki gjaldgengir.

Slembiröðun var lagskipt í samræmi við ECOG-gildi (0 á móti 1) og fyrri geislameðferð (já á móti nei). Sjúklingar fengu aðra hvora af eftirfarandi meðferðum samkvæmt slembiröðun (1:1):

- Toripalímab 240 mg í bláæð ásamt paklítaxeli 175 mg/m² í bláæð og cisplatíni 75 mg/m² í bláæð á degi 1 á 3 vikna fresti í 4 til 6 lotur, fylgt eftir með toripalímabi 240 mg einu sinni á 3 vikna fresti, eða
- Lyfleysa í bláæð ásamt paklítaxeli 175 mg/m² í bláæð og cisplatíni 75 mg/m² í bláæð á degi 1 á 3 vikna fresti í 4 til 6 lotur, fylgt eftir með lyfleysu einu sinni á 3 vikna fresti.

Meðferð með torípalímabi eða lyfleysu hélt áfram þar til sjúkdómurinn versnaði samkvæmt RECIST v1.1, þar til óviðunandi eituráhrif komu fram (með neðangreindri undantekningu) eða í 2 ár í mesta lagi. Æxlismat var framkvæmt á 6 vikna fresti fyrstu 12 mánuðina og á 9 vikna fresti eftir það. Aðrir aðalendapunktur voru lifun án versnunar sjúkdóms sem metin var af blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd (BIRC) samkvæmt RECIST v1.1 og heildarlifun.

Einkenni rannsóknarþýðisins voru: miðgildi aldurs 63 ár (bil: 20 til 75), 38% 65 ára eða eldri, 85% karlar, 100% asískir og ECOG-gildi 0 (26%) eða 1 (74%). Sjötíu og níu prósent sjúklinga höfðu meinvörp við upphaf rannsóknarinnar.

Niðurstöður lokagreiningar á BIRC-metinni lifun án versnunar sjúkdóms sýndu tölfræðilega marktæka framför í lifun án versnunar sjúkdóms. Við lokagreiningu á heildarlifun (lokadagur gagnasöfnunar 23. febrúar 2023) sýndi rannsóknin stöðuga framför í heildarlifun (hættuhlutfall 0,72; 95% CI 0,58-0,88).

Niðurstöður um verkun fyrir heildarlifun og BIRC-ákvarðaða lifun án versnunar sjúkdóms eru teknar saman í töflu 4, mynd 3 og mynd 4 hér að neðan.

Tafla 4: Niðurstöður um verkun í JUPITER-06

	Torípalímab + paklítaxel/cisplatín N =257	Lyfleysa + paklítaxel/cisplatín N =257
Heildarlifun (OS)¹		
Fjöldi heildarlifunartilvika (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
Miðgildi heildarlifunar, mánuðir (95% CI)	17,7 (14,6; 20,8)	12,9 (11,6; 14,1)
Hættuhlutfall (95% CI) ²	0,72 (0,58; 0,88)	
p-gildi ³	0,0016	
BIRC-metin lifun án versnunar sjúkdóms (PFS)⁴		
Fjöldi PFS-tilvika (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
Miðgildi PFS, mánuðir (95% CI)	5,7 (5,6; 7,0)	5,5 (5,2; 5,6)
Hættuhlutfall ² (95% CI)	0,58 (0,46; 0,74)	
p-gildi ³	< 0,0001	

¹Lokadagur gagnasöfnunar fyrir lokagreiningu á heildarlifun var 23. feb. 2023.

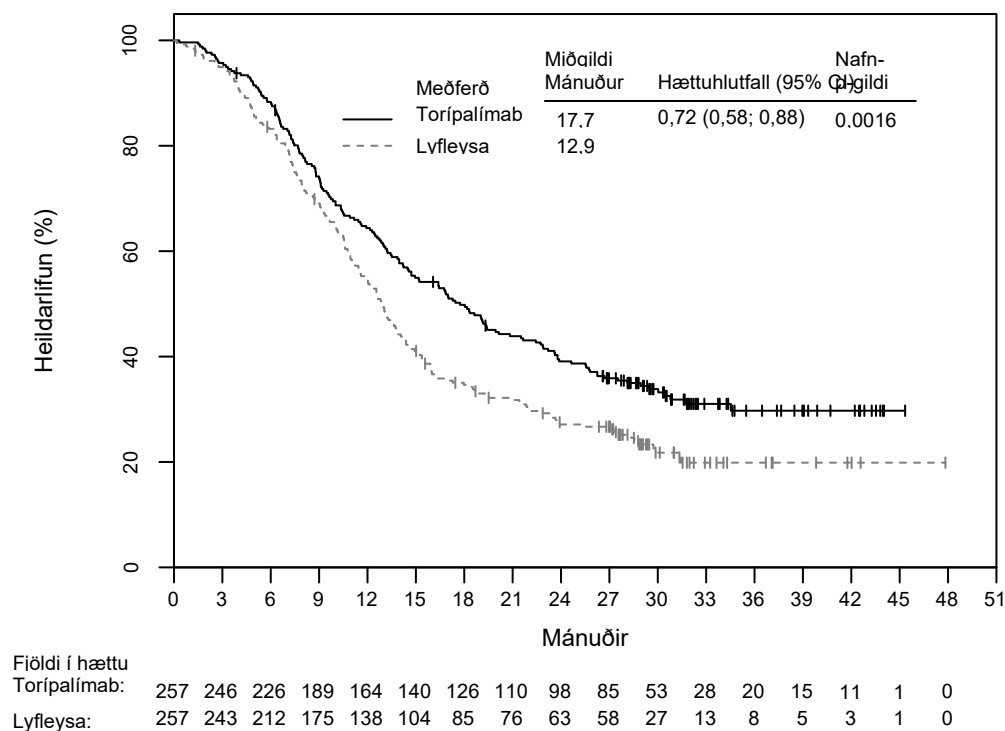
²Hættuhlutfallið og öryggisbil þess voru reiknuð út með lagskiptu Cox hlutfallshættulíkani.

³Tvíhliða p-gildi, byggt á lagskiptu log-rank prófi.

⁴Lokadagur gagnasöfnunar fyrir lokagreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms var 22. mars 2021.

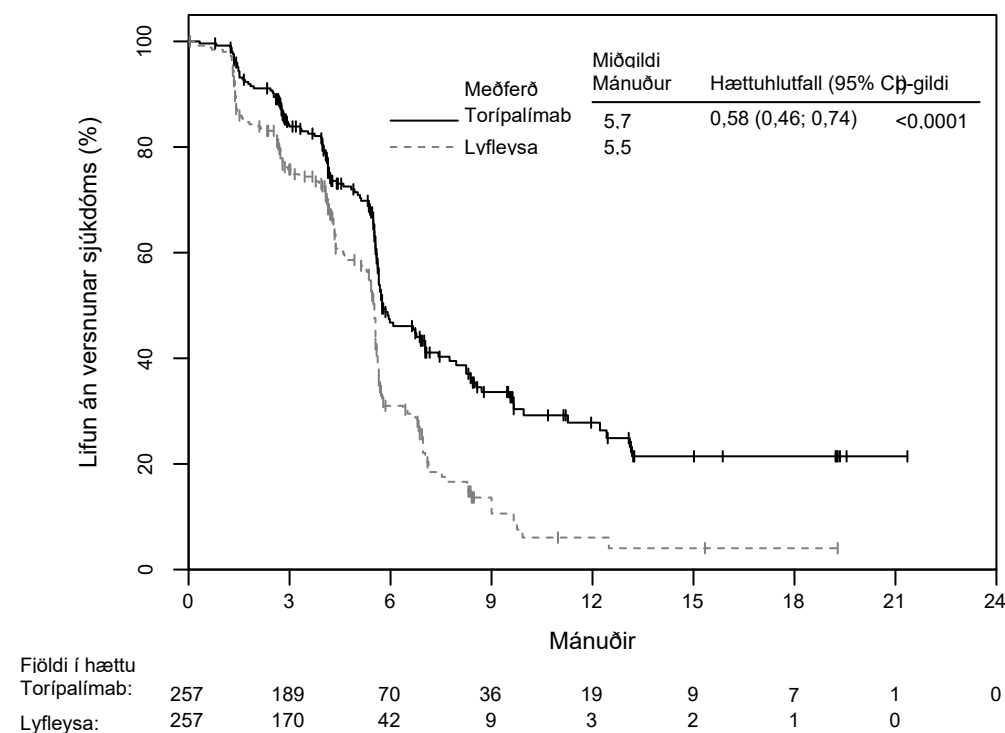
BIRC=blinduð óháð endurskoðunarnefnd; CI= öryggisbil

Mynd 3: Kaplan-Meier-ferlar fyrir heildarlifun í JUPITER-06



lokadagur gagnasöfnunar: 23. feb. 2023

Mynd 4: Kaplan-Meier-ferlar fyrir BIRC-metna lifun án versnunar sjúkdóms í JUPITER-06



lokadagur gagnasöfnunar: 22. mars 2021

Verkun og PD-L1-staða

Í könnunargreiningu undirhópa á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun virtust meðferðaráhrif álíka mikil meðal undirhópa sjúklinga byggt á PD-L1 tjáningu.

Aldraðir

195 sjúklingar (38%) voru 65 ára eða eldri. Enginn heildarmunur á verkun kom fram milli sjúklinga $\geq$ 65 ára og yngri sjúklinga sem fengu torípalímab ásamt paklítaxeli/cisplatíni.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á LOQTORZI hjá öllum undirhópum barna við meðhöndlun á öllum sjúkdómum í flokki illkynja æxla (nema í miðtaugakerfi, blóðmyndandi vefjum og eitilvef og sortuæxla) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Einkenni lyfjahvarfa torípalímabs voru ákvörðuð með þýðisgreiningum á lyfjahvörfum með upplýsingum frá 574 sjúklingum í 5 klínískum rannsóknum með ýmisskonar föst æxli sem fengu fasta (80 til 480 mg á tveggja eða þriggja vikna fresti) skammta eða skammta byggða á þyngd (á bilinu 1 til 10 mg/kg á tveggja vikna fresti), þ.á m. 92 sjúklingum með nefkokskrabbamein í JUPITER-02 og 236 sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í vélinda í JUPITER-06 sem fengu torípalímab í 240 mg skömmtum á 3 vikna fresti.

Lyfjahvarfabreytur torípalímabs eru sýndar sem margfeldismeðaltal (frávikshlutfall [CV]%) nema annað sé tekið fram.

Frásög

Torípalímab er gefið í bláæð og er því algjörlega lífaðgengilegt.

Dreifing

Torípalímab dreifist fyrst og fremst í plasma með margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi sem er u.þ.b. 3,8 l (CV=27,4%).

Umbrot

Sérstakar efnaskiptarannsóknir voru ekki gerðar. Sem einstofna mótefni er búist við að torípalímab umbroti í lítíl peptíð, amínósýrur og lítíl kolvetni með brautum efnasundrunar eða með innfrumun miðlaðri af viðtökum. Niðurbrotsefnin eru fjarlægð með útskilnaði um nýru eða skilað aftur í næringarefnasafnið án líffræðilegra áhrifa.

Brotthvarf

Lyfjahvörf torípalímabs fylgdu tveggja hólfa líkani með tímabreytilegri úthreinsun (CL). Meðalúthreinsun var 12,01 ml/klst. (CV = 27%) eftir fyrsta skammtinn og 8,49 ml/klst. (CV = 24,4%) við jafnvægi. Margfeldismeðaltal (CV%) lokahelmingunartíma voru 14 dagar (32,5%) við jafnvægi þegar gefin voru 240 mg af torípalímabi á þriggja vikna fresti.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir torípalímabi, gefin upp sem hágildi (C_{max}) jók skammtinn hlutfallslega á skammtabilinu 80 til 480 mg á tveggja vikna fresti. Margfeldismeðaltal lággildis (C_{min}) við jafnvægi var metið í þýði lyfjahvarfalíkansins sem 26,3 µg/ml hjá sjúklingum sem fengu 240 mg á 3 vikna fresti. Meðaluppsöfnun C_{min} við jafnvægi er 2,7-falt meiri en C_{min} eftir fyrsta skammtinn.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Samband útsetningar og svörunar fyrir verkun torípalímabs er í meginatriðum flatt yfir útsetningarsviðið sem næst fyrir nefkokskrabbamein í rannsókninni JUPITER-02 og fyrir flöguþekjukrabbamein í vélinda í rannsókninni JUPITER-06. Samband útsetningar og svörunar fyrir öryggi torípalímabs sýndi neikvætt (öfugt) samband yfir útsetningarsviðið sem náðist, en það er líklega gervingur sem endurspeglar uppsöfnun torípalímabs.

Vænt full viðtakanýting PD-1 í ónæmisfrumum náðist við útsetningu undir meðallággildi eftir fyrsta skammtinn og jafnvægi við skammtinn 240 mg á þriggja vikna fresti.

Sérstakir sjúklingahópar

Enginn klínískt marktækur munur á lyfjahlvörfum torípalímabs kom fram eftir aldri (bil: 19 til 85 ára), líkamsþyngd (bil: 39 til 164 kg), kyni, samhliða krabbameinslyfjameðferð, vægt eða miðlungsskertri nýrnastarfsemi, vægt skertri lifrarstarfsemi, æxlisbyrði eða frumkomnu krabbameini.

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á grundvelli áætlaðrar kreatínínúthreinsunar á úthreinsun og dreifingarrúmmál torípalímabs voru metin með þýðisgreiningum á lyfjahlvörfum. Enginn munur fannst á úthreinsun eða dreifingarrúmmáli milli sjúklinga með væga (CLcr 60 til 89 ml/mín; n=483) eða miðlungsmikið (CLcr 30 til 59 ml/mín; n=114) skerta nýrnastarfsemi og sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Áhrif verulega (CLcr 15 til 29 ml/mín.) skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahlvörf torípalímabs hafa ekki verið rannsökuð.

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi samkvæmt Almennum viðmiðum íðorða um aukaverkanir (CTCAE) flokkunarkerfinu á vegum Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna (NCI) fyrir truflun lifrarstarfsemi á úthreinsun og dreifingarrúmmál torípalímabs voru metin með þýðisgreiningum á lyfjahlvörfum. Enginn munur á úthreinsun eða dreifingarrúmmáli fannst milli sjúklinga með vægt skerta (1. stigs, n=166) lifrarstarfsemi (heildargallrauði allt að 1,5-föld efri eðlileg mörk (ULN) eða heildargallrauði innan eðlilegra marka og aspartat-aminótransferasi (ASAT) eða alanín-aminótransferasi (ALAT) > 1 og ≤ 3 ULN) samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Takmarkaður fjöldi sjúklinga með miðlungsskerta (2. stigs, n=1; heildargallrauði > 1,5- til 3-föld ULN og hvaða ASAT sem er) lifrarstarfsemi og engir sjúklingar með verulega skerta (3. stigs; heildargallrauði > 3-föld ULN og hvaða ASAT sem er) lifrarstarfsemi tók þátt í klínískum rannsóknum á torípalímabi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif torípalímabs eða eiturveirverkanir á erfðaeðni.

Æxlunarrannsóknir á dýrum hafa ekki verið gerðar með torípalímabi til að meta áhrif þess á æxlun og fösturþroska. Aðalhlutverk PD-1/PD-L1 boðleiðarinnar er að viðhalda meðgöngu með því að viðhalda ónæmisþoli móður fyrir föstrinu. Í músalíkönunum af meðgöngu hefur verið sýnt fram á að blokkun PD-L1 merkjasendinga truflar þol fyrir föstrinu og leiðir til tíðari fösturmissis.

Frjósemisrannsóknir hafa ekki verið gerðar með torípalímabi. Í 4 vikna og 26 vikna eitrefnafræðirannsóknum á krabbaloðöpum með endurteknum skömmtum komu ekki fram neinar aukaverkanir eða merkjanleg áhrif á karlkyns eða kvenkyns æxlunarfæri. Þessi dýr voru þó líklega ekki kynþroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýrueinhýdrat
Mannítól
Pólýsorbit 80
Natríumklóríð
Natríumsítratdihýdrat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas

3 ár.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir þynningu í 24 klst. við 2°C til 8°C eða við 20°C til 25°C. Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið strax, nema þynningaraðferðin útiloki hættu á örverumengun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður eftir þynningu á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.3 um geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr hlutlausu bórsílikatgleri af gerð 1, lokað innsiglað með klórbútýlgúmmítappa og innsiglað með 20 mm álhettu, sem inniheldur 6 ml af innrennslisþykkn, lausn.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur

- Skoðaðu lausnina með tilliti til agna og mislitunar. Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða örlítið gul. Fargið hettuglasinu ef agnir sjást í lausninni.
- Þynnið LOQTORZI fyrir gjöf í bláæð.
- Dragið upp æskilegt rúmmál af LOQTORZI og sprautið hægt í 100 ml eða 250 ml innrennslispoka sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn. Blandið þynntu lausnina saman með því að hvolfra henni gætilega. Ekki hrista. Lokastyrkur þynntu lausnarinnar á að vera á bilinu 1 mg/ml til 3 mg/ml.

Lyfjagjöf

- Gefið þynntu lausnina í bláæð með innrennslisdælu með dauðhreinsaðri síu í slöngunni (0,2 míkrona eða 0,22 míkrona gatastærð).
- Fyrsta innrennsli: innrennsli á a.m.k. 60 mínútum.
- Síðari innrennsli: ef engin innrennslitengd viðbrögð komu fram við fyrsta innrennsli má gefa síðari innrennsli á 30 mínútum.
- Ekki gefa önnur lyf samhliða um sömu innrennslisslöngu.
- Ef LOQTORZI er gefið sama dag og krabbameinslyf skal gefa það á undan krabbameinslyfjunum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

Dublin 1
Co. Dublin
D01 K2C5
Írlandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1853/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19-09-2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilega virka efnisins

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í öllum aðildarríkjum þar sem LOQTORZI er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar, sem búist er við að ávísi og noti LOQTORZI, aðgang að/fái afhent eftirfarandi öryggiskort sjúklinga.

Öryggiskort sjúklinga skal innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:

- Að meðferð með LOQTORZI geti aukið hættu á:
 - Ónæmistengdri millivefslungnabólgu
 - Ónæmistengdri ristilbólgu
 - Ónæmistengdri lifrabólgu
 - Ónæmistengdri nýrnabólgu
 - Ónæmistengdum innkirtlakvillum
 - Ónæmistengdum aukaverkunum í húð
 - Öðrum ónæmistengdum aukaverkunum
- Teikn og einkenni sem varða öryggi og hvenær eigi að leita aðstoðar heilbrigðisstarfsmanns.
- Samskiptaupplýsingar ávísanda LOQTORZI
- Mikilvægi þess að hafa öryggiskort sjúklinga ávallt á sér og sýna það heilbrigðisstarfsfólki öðru en ávísanda (t.d. heilbrigðisstarfsfólki á bráðamóttöku) í öllum heimsóknum á heilbrigðisstofnanir.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

LOQTORZI 240 mg innrennslisþykkni, lausn
torípalímab

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af þykkni inniheldur 40 mg af torípalímabi.
Eitt 6 ml hettuglas inniheldur 240 mg af torípalímabi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: sítrónusýrueinhýdrat, mannítól, pólýsorbit 80, natríumklóríð, natríumsítratdíhýdrat, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.

240 mg/6 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Notkun í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Lesið fylgiseðilinn varðandi geymsluþol lyfsins eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1853/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

LOQTORZI 240 mg innrennslisþykkni, lausn
torípalímab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP Sjá fyrningardagsetningu á merkimiða umbúða. Skráið hvaða dag og klukkan hvað hettuglasið var opnað fyrir þynningu.

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

240 mg/6 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

LOQTORZI 240 mg innrennslisþykkni, lausn torípalímab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti. til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Mikilvægt er að hafa öryggiskort sjúklinga meðferðis meðan á meðferð stendur.
- Ef þú hefur frekari spurningar skaltu spyrja lækinn.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um LOQTORZI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota LOQTORZI
3. Hvernig þér er gefið LOQTORZI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LOQTORZI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um LOQTORZI og við hverju það er notað

LOQTORZI inniheldur virka efnið torípalímab, sem er einstofna mótefni, próteintegund sem er hönnuð til að þekkja og bindast við ákveðið markefni í líkamanum.

LOQTORZI er notað handa fullorðnum til að meðhöndla:

- tegund krabbameins í höfði og hálsi sem kallast nefkokskrabbamein sem byrjar efst í hálsi fyrir aftan nefið og nálægt höfuðkúpubotni. Það er notað þegar krabbameinið hefur breiðst út til annarra hluta líkamans, eða hefur komið aftur eftir fyrri meðferð og ekki er hægt að fjarlægja það með skurðaðgerð.
- tegund krabbameins í vélinda (munnholi) sem kallast flöguþekjukrabbamein í vélinda. Það er notað þegar ekki er hægt að fjarlægja krabbameinið með skurðaðgerð, það hefur komið aftur eftir fyrri meðferð eða hefur breiðst út til annarra hluta líkamans.

LOQTORZI er gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Mikilvægt er að þú lesir einnig fylgiseðla þeirra lyfja. Ef þú hefur spurningar um LOQTORZI eða hin lyfin skaltu spyrja lækinn.

Virka efnið í LOQTORZI, torípalímab, virkar með því að bindast við markprótein sem kallast viðtaki stýrðs frumudauða-1 (PD-1). PD-1 getur slökkt á virkni T-frumna (tegund hvítra blóðkorna sem mynda hluta af ónæmiskerfinu, náttúrulegum vörnum líkamans), sem hindrar ónæmiskerfið í að berjast gegn krabbameininu. Torípalímab blokkar virkni PD-1 með því að bindast við hann og kemur í veg fyrir að hann slökkvi á T-frumunum í þér. Þetta stuðlar að aukinni virkni þeirra gegn krabbameininu.

2. Áður en byrjað er að nota LOQTORZI

Ekki má nota LOQTORZI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir torípalímabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en LOQTORZI er notað ef:

- þú ert með sjálfsofnæmissjúkdóm (sjúkdóm þar sem líkaminn ræðst á eigin frumur)
- þú ert með lungnavandamál eða öndunarvandamál (svk. millivefslungnabólgu)
- þér hefur verið sagt að krabbameinið hafi breiðst út til heilans
- þú ert með virka veirusýkingu í lifur, þ.m.t. lifrabólgu B (HBV) eða lifrabólgu C (HCV)
- þú ert með virka berkla
- þú ert sýkt(ur) af HIV-veiru eða ert með eyðni (AIDS)
- þú ert með lifrarskemmdir
- þú ert með nýrnaskemmdir
- þú hefur gengist undir líffæraígræðslu eða beinmergs- (stofnfrumu-) ígræðslu þar sem notaðar voru stofnfrumur gjafa (ósamgena)
- þú tekur lyf til að bæla ónæmiskerfið. Dæmi um þetta eru barksterar svo sem prednisón.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu ræða við læknum áður en þér er gefið LOQTORZI.

Þegar þú færð LOQTORZI færðu mögulega alvarlegar aukaverkanir. Þær geta verið lífshættulegar og geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur eða jafnvel eftir að meðferð lýkur. Þú gætir fundið fyrir fleiri en einni aukaverkun samtímis.

Ef eitthvað af eftirfarandi einkennum á við þig, skaltu tafarlaust hafa samband við læknum.

- bólga í lungum (millivefslungnabólga), einkenni geta verið mæði, brjóstverkur eða hósti.
- Bólga í ristli (ristilbólga), einkenni geta verið niðurgangur eða tíðari hægðir en venjulega, svartar, tjörukenndar, klístraðar hægðir eða hægðir með blóði eða slími, alvarlegir magaverkir eða eymsli.
- bólga í lifur (lifrabólga), einkenni geta verið ógleði eða uppköst, minnkuð matarlyst, verkur hægra megin í maga, gulnun húðar eða augnhvítu, dökkt þvag eða blæðingar eða marblettir myndast auðveldar en venjulega.
- bólga í hormónakirtlum (sérstaklega í skjaldkirtli, heiladingli og nýrnahettum), einkenni geta verið hraður hjartsláttur, þyngdartap, aukin svitamyndun, þyngdaraukning, hárlos, kuldatilfinning, hægðatregða, dýpri rödd, vöðvaverkir, sundl eða yfirlið, höfuðverkur sem hverfur ekki eða óvenjulegur höfuðverkur.
- sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki (sýra í blóði sem myndast vegna sykursýki), einkenni geta verið meiri matarlyst eða þorsti en venjulega, tíðari þvaglát eða þyngdartap, þreyta eða ógleði, magaverkur, ör og djúp öndun, rugl, óvenjuleg syfja, sætur andadráttur, sætt bragð eða málmbragð í munni eða óvenjuleg lykt af þvagi eða svita.
- bólga í nýrum (nýrnabólga), einkenni geta verið breytingar á magni eða lit þvags.
- bólga í húð, einkenni geta verið útbrot, kláði, blöðrur í húð, flögnun eða áblástur og/eða sár í munni eða í slímhúð í nefi eða hálsi eða á kynfærum
- bólga í hjartavöðva (hjartavöðvabólga), einkenni geta verið mæði, óreglulegur hjartsláttur, þreyta og brjóstverkur.
- bólga í vöðvum (vöðvabólga), einkenni geta verið vöðvaverkir eða máttleysi.
- bólga í æðahjúpi augna, laginu undir hvítu augans (æðahjúpsbólga), sem getur falið í sér breytingu á sjón.
- bólga í brisi (brislbólga), einkenni geta verið kviðverkir, ógleði og uppköst.
- bólga í þvagblöðru (blöðrubólga), einkenni geta verið sársaukafull þvaglát og blóð í þvagi.
- bólga í liðum (liðbólga/liðverkur), einkenni geta verið verkir í liðum, rauðir eða bólgnir liðir eða varanlegar skemmdir á liðum
- innrennslisviðbrögð, einkenni geta verið hiti, kuldaþrollur, kláði eða útbrot, ógleði og lágur blóðþrýstingur.
- vandamál í öðrum líkamshlutum (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“)

Læknirinn gefur þér mögulega önnur lyf til að koma í veg fyrir alvarlegri fylgikvilla og draga úr einkennum, frestar næsta skammti af LOQTORZI eða stöðvar meðferð þína með LOQTORZI. Vinsamlegast athugið að þessi einkenni koma stundum seint fram, vikum eða mánuðum eftir síðasta skammt. Áður en meðferð er hafin mun læknirinn kanna heilsufar þitt almennt. Þú ferð einnig í blóðprufur meðan á meðferð stendur.

Höfnun ígrædds líffæris (svo sem nýra, lunga, hjarta eða lifrar) hjá sjúklingum sem fengu slík ígræði eða fylgikvilla, þ.m.t. hýsilsótt, hjá fólki með beinmergs- (stofnfrumu-) ígræði með stofnfrumum úr gjafa (ósamgena) getur átt sér stað við notkun LOQTORZI. Þessir fylgikvillar geta verið alvarlegir og leitt til dauða. Þeir geta komið fram ef þú hefur fengið þessa tegund af ígræði áður eða ef þú færð það í framtíðinni. Læknirinn mun fylgjast með þér með tilliti til einkenna þessara fylgikvilla, sem geta verið húðútbrot, bólga í lifur, kviðverkir eða niðurgangur.

Börn og unglingar

Ekki má nota LOQTORZI handa börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða LOQTORZI

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita

- Ef þú tekur lyf sem bæla ónæmiskerfið, eins og barkstera (t.d. prednisón). Þessi lyf geta truflað áhrif LOQTORZI. Hinsvegar, þegar þú hefur fengið meðferð með LOQTORZI gefur læknirinn þér mögulega barkstera til að draga úr aukaverkunum sem kunna að fylgja LOQTORZI. Þér kunna einnig að vera gefnir barksterar áður en þú færð LOQTORZI ásamt krabbameinslyfjum til að koma í veg fyrir og/eða meðhöndla ógleði, uppköst og aðrar aukaverkanir af völdum krabbameinslyfja.
- Um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að vera notuð. Ekki taka önnur lyf meðan á meðferð stendur án þess að ræða fyrst við lækninn.

Meðganga

- Ekki má gefa þér LOQTORZI ef þú ert þunguð nema læknirinn ráðleggi það sérstaklega.
- Ef þú ert þunguð, heldur að þú sért þunguð eða ætlar að eignast barn, skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú notar lyfið.
- LOQTORZI getur haft skaðleg áhrif á eða valdið dauða ófæddis barns.
- Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð verðurðu að nota getnaðarvörn á meðan þú ert í meðferð með LOQTORZI og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Brjóstagið

- Ef þú ert með barn á brjósti skaltu leita ráða hjá læknum áður en þér er gefið þetta lyf.
- Þú mátt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammtinn af LOQTORZI.
- Ekki er vitað hvort LOQTORZI berst í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

LOQTORZI getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla þar eð svimi eða þreyta eru mögulegar aukaverkanir. Ekki aka eða nota vélar nema þú sért viss um að þér líði vel.

LOQTORZI inniheldur natríum

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. það er nánast „natríumlaust“. En áður en þér er gefið LOQTORZI er því blandað saman við lausn sem inniheldur natríum. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú ert á saltsnauðu mataræði.

3. Hvernig LOQTORZI er gefið

Þér verður gefið LOQTORZI á sjúkrahúsi eða heilsugæslustöð undir eftirliti læknis með reynslu af krabbameinsmeðferð.

Ráðlagður skammtur er 240 mg á 3 vikna fresti. Læknirinn mun gefa þér lyfið sem innrennsli (dreypu) í bláæð. Innrennslið tekur u.þ.b. 60 mínútur í fyrsta skiptið. Sá tími kann að vera stytur niður í u.þ.b. 30 mínútur fyrir síðari skammta.

Læknirinn mun ákveða hve margar meðferðir þú þarft.

LOQTORZI er gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Þér verður gefið LOQTORZI fyrst og síðan hin lyfin.

Ef þú gleymir tíma þar sem þú áttir að fá LOQTORZ

Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða sjúkrahúsið til að bóka nýjan tíma. Það er mjög mikilvægt að þú missir ekki úr skammt af lyfinu.

Ef hætt er að nota LOQTORZI

Ef meðferð er hætt getur það stöðvað verkun lyfsins. Ekki hætta meðferð með LOQTORZI nema þú hafir rætt það við lækinn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Öryggiskort sjúklinga

Mikilvægar upplýsingar úr þessum fylgiseðli er að finna á öryggiskorti sjúklinga sem læknirinn hefur afhent þér. Það er mikilvægt að þú varðveitir þetta öryggiskort sjúklinga og sýnir maka þínum eða umönnunaraðilum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir sem geta leitt til innlagnar á sjúkrahús eða dauða eru taldar upp hér að neðan eftir tíðni.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Bólga í lungum (millivefslungnabólga)
- Bólga í húð (ónæmistengd húðviðbrögð)
- Bólga í lifur (lifrabólga)
- Bólga í hjartavöðva (hjartavöðvabólga)
- Bólga í vöðvum (vöðvabólga)
- Bólga í ristli (ristilbólga)
- Bólga í nýrnahettum (nýrnahettubarkarskerðing)
- Bólga í nýrum (nýrnabólga)
- Fækkun blóðflagna (ónæmismiðluð blóðflagnafæð)
- Bólga í skjaldkirtli (ofvirkni skjaldkirtils/skjaldkirtilsbólga)
- Bólga í skjaldkirtli (vanvirkni skjaldkirtils)
- Bólga í frumum sem framleiða insúlín (sykursýki/blóðsykurshækkun)
- Bólga í heiladingli (heiladingulsbólga)
- Innrennslisviðbrögð

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Bólga í brisi (brisebólga)
- Bólga í þvagblöðru (blöðrubólga)
- Bólga í liðum (liðbólga/liðverkur)

Vandamál í öðrum líkamshlutum/Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum um torípalímab en greint hefur verið frá þeim í þessum lyfjaflokki)

- Bólga í heila (heilabólga), einkenni geta verið rugl, hiti, minnisvandamál og flog.
- Vöðvaslensheilkenni, ástand þar sem vöðvarnir verða slappir og þeir þreytast hratt
- Bólga í taugum, þ.á m. heilkenni bráðrar fjöltaugabólgu: einkenni geta verið máttleysi í vöðvum handleggja og fótleggja eða andlitsvöðvum, tvísýni og fiðringur í höndum og fótum
- Rákvöðvalýsa, einkenni geta verið stirðleiki í vöðvum og liðum, vöðvakrampi.
- Höfnun ígrædds líffæris
- Bólga í æðahjúpi augna (æðahjúpsbólga)

Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara alvarlegu aukaverkana skaltu leita bráðalæknishjálpar eða hafa tafarlaust samband við heilbrigðisstarfsmann.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum með torípalímabi:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- minnkuð matarlyst;
- þyngdartap
- þreyta (þreytutilfinning);
- hiti (sótthiti);
- hósti
- kviðverkur (magaverkur)
- verkur
- ógleði
- uppköst
- niðurgangur/ristilbólga
- hægðatregða
- taugakvilli (taugaskemmdir)
- blóðleysi (fá rauð blóðkorn)
- blóðflagnafæð (fáar blóðflögur, sem hjálpa blóðinu að storkna)
- hvítfrumnafæð (fá hvít blóðkorn)
- daufkyrningafæð (fáir daufkyrningar, tegund hvítra blóðkorna)
- sýking í efri öndunarvegi (nefi og hálsi)
- blóðnatríumlækkun (lítið natríum í blóði)
- blóðpróteinlækkun (lítið prótein í blóði)
- blóðkalíumlækkun (lítið kalíum í blóði sem getur valdið máttleysi, sinadrætti, fiðringi og hjartsláttartruflun)
- blóðsykurshækkun (mikill blóðsykur)
- þvagsýruhækkun (mikil þvagsýra í blóði, aukaafurð efnaskipta)
- gallrauðadreyri (mikill gallrauði í blóði, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna, sem getur valdið gulnun húðar og augna)
- próteinmiga (umframprótein í þvagi)
- blóðmiga (blóð í þvagi)
- útbrot þ.m.t. bólga í húð, kláði, blöðrumyndun í húð, flögnun eða sár, húðvandamál sem líkist bólum
- kláði
- verkur
- verkir í stoðkerfi (vöðvum og beinum)
- vanvirkni skjaldkirtils (vanvirkur skjaldkirtill ásamt þreytu, þyngdaraukningu og húð- og hárbreytingum)
- hjartsláttartruflanir (óeðlilegur eða óreglulegur hjartsláttur)
- óeðlilegar niðurstöður lifrarpófa
- óeðlilegar niðurstöður skjaldkirtilspófa
- óeðlilegar niðurstöður mælinga á blóðgildum lípíða
- óeðlilegar niðurstöður þvagpófa

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- uppköst; uppbembdur og útþaninn magi; súrt bakflæði; blóð í hægðum;
- hægara flæði í þörmum eða þarmastífla
- sár eða sviðatilfinning í munni, tannholdi, hálsi eða vélinda; munnþurrkur; tannpína
- ofvirkni skjaldkirtils;
- kuldahrollur; influensulík veikindi
- verkur (í vöðvum, beinum, eitlum, brjósti)
- augnkvilli (þurrkur eða kláði í augum, drer)
- nýrnaskemmdir
- mæði; bólga í lungum, vökvi í kringum lungun; blæðing í nefi, hóstað upp blóði, teppa eða erting í efri öndunarvegi
- fækkun blóðflagna (mar eða blæðingar algengari en eðlilegt er)
- svefnerfiðleikar; skapbreytingar
- nætursviti; aukin svitamyndun
- bólga í taugum sem veldur dofa, máttleysi, fiðringi eða sviðatilfinningu; höfuðverk; sundli
- lungnasýking, þvagvegasýking, sýking, eyrnasýkingar, sveppasýking í munni, herpesveirusýking
- húðlitarbreyting á blettum (þ.m.t. daufari hörundslitur, skjallblettir), hárlos, húðþurrkur, hárlitarbreytingar, aukið næmi fyrir sólarljósi, húðflögnun eða sár
- vöðvaslappleiki
- bólga í lifur
- hár eða lágur blóðþrýstingur; blóðkekkir; krabbameinsverkir
- eyrnakvilli, eyrnaverkur, suð; heyrnarskerðing; óskýr sjón
- lungnasýking, sýking í efri öndunarvegi, þvagvegarsýking

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bólga í maga
- bólga í brisi
- sykursýki af gerð 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki
- vöðvaverkir
- hitaóþol, þorsti
- öndunarerfiðleikar, önghljóð, hæsi
- skútastífla, óeðlilegt talhljóð
- viðbrögð sem tengjast innrennsli lyfsins
- breyting á bragðskyni; syfja; talröskun
- tárubólga, tannholdsbólga, sýkingar í húð og undirhúð
- bólga í liðum (liðbólga/liðverkur); útbungun í baki; vöðvakrampar
- lifrarverkir, gallblöðrubólga
- minnkuð seyting hormóna sem nýrnahettur framleiða; bólga í heiladingli sem staðsettur er neðst í heila; bólga í skjaldkirtli
- uppsöfnun vökva í kringum hjartað; bólga í hjartavöðva; skemmdir á hjartavöðva
- æxlisblæðing, æxlisrof
- bjúgur á kynfærum, pungbjúgur
- bólga í auga (sem veldur augnverk og roða), vandamál með samræmdar augnhreyfingar; bólga í sjóntaug
- ofnæmisviðbragð

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- loft í þarmavegg, skert tilfinning í munni, bólgin eða aflituð tunga
- bólga í lögunum sem hylja lungun; aukin hrákamyndun
- þykkun raddbanda
- sarpbólga

- bólga í húð (þykknaður, stundum hreisturkenndur húðvöxtur; langvinnur kláði eða hreistrun; verkir í húð)
- bólga í vöðvum, m.a. vöðvaverkir eða máttleysi (vöðvabólga) og getur tengst útbrotum (húð- og vöðvabólgu)
- bólga í fitu undir húð, marblettir
- ofvirkni skjaldkirtils; minnkuð virkni heiladinguls;
- lömun í útlimum, athyglistruflanir
- bunga á ósæð
- óeðlilegar tíðir
- útferð frá leggöngum eða kláði eða sársauki í húð utan legganga
- heyrnarskerðing; jafnvægissskortur
- þroti, kláði í augnloki; fjarsýni
- sýking

Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmenn þína ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana sem taldar eru upp hér beint fyrir ofan.

Breytingar á niðurstöðum prófa

LOQTORZI eitt sér eða ásamt öðrum lyfjum getur valdið breytingum á niðurstöðum prófa sem lækinnirinn framkvæmir. Meðal annars:

- óeðlileg lifrarpóf (þ.m.t. aukið magn af lifrarentímunum aspartat amínótransferasa, alanín-amínótransferasa, gamma-glútamýl-transferasa eða alkalískum fosfatasa í blóði)
- óeðlileg nýrnarpóf (aukið magn kreatínins eða annarra úrgangsefna, þvagsýru, þvagefnis í blóði; fjölgun frumna eða aukið magn próteina í þvagi, óeðlilegt magn úrgangsefna í þvagi)
- aukið magn ensímsins sem brýtur niður fitu og ensímsins sem brýtur niður sterkju
- minna kalíum, kalsíum, natríum, magnesíum, klóríð, fosfat eða prótein í blóði
- meira kalsíum, kalíum, magnesíum, natríum eða fosfat í blóði
- hækkað blóðgildi vöðvaensíma
- óeðlilegar niðurstöður prófa á starfsemi skjaldkirtils; skjaldkirtilsmótefni jákvæð; þyngdaraukning
- óeðlileg lípíð og prótein í blóði
- breytingar á sýru-lútar-jafnvægi í blóði
- fjölgun fleiri en einnar tegundar blóðkorna (hvíttra blóðkorna, rauðra blóðkorna, blóðflagna)
- fjölgun hvíttra blóðkorna, daufkyrninga; óeðlilegur fjöldi rauðkyrninga, fjölgun blóðflagna;
- hærri eða lægri blóðgildi innkirtlahormóna
- óeðlilegar niðurstöður hjartarannsóknar

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á LOQTORZI

Þér verður gefið LOQTORZI á sjúkrahúsi eða heilsugæslustöð og heilbrigðisstarfsfólk mun sjá um geymslu þess.

Ef þú færð öskju af LOQTORZI á að geyma hana svona:

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki má nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasi. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

- Ef þynnta lausnin er ekki notuð strax má geyma hana við stofuhita (allt að 25 °C) í allt að 8 klukkustundir eða við 2°C til 8°C í allt að 24 klukkustundir frá þynningu til loka lyfjagjafar.
- Notið ekki ef lyfið inniheldur sýnilegar agnir.
- Ekki geyma ónotað lyf til endurnotkunar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Innihald LOQTORZI

- Virka innihaldsefnið er torípalímab.

Eitt hettuglas með 6 ml af innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 240 mg af torípalímabi.

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 40 mg af torípalímabi.

- Önnur innihaldsefni eru sítrónusýrueinhýdrat, mannitól, pólýsorbat 80, natríumklóríð, natríumsítratdíhýdrat (kaflí 2, „LOQTORZI inniheldur natríum“) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti LOQTORZI og pakkningastærðir

LOQTORZI er afgreitt sem tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða örlítið gul lausn sem er nánast laus við sýnilegar agnir.

Það fæst í öskjum sem innihalda eitt hettuglas sem inniheldur 6 ml af innrennslisþykkni, lausn.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Undirbúningur

- Skoðaðu lausnina með tilliti til agna og mislitunar. Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða örlítið gul. Fargið hettuglasinu ef agnir sjást í lausninni.
- Þynnið LOQTORZI fyrir gjöf í bláæð.
- Dragið upp æskilegt rúmmál af LOQTORZI og sprautið hægt í 100 ml eða 250 ml innrennslispoka sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn. Blandið þynntu lausnina saman með því að hvolfu henni gætilega. Ekki hrista. Lokastyrkur þynntu lausnarinnar á að vera á bilinu 1 mg/ml til 3 mg/ml.

Lyfjagjöf

- Gefið þynntu lausnina í bláæð með innrennslisdælu með dauðhreinsaðri síu í slöngunni (0,2 míkrona eða 0,22 míkrona gatastærð).
- Fyrsta innrennsli: innrennsli á a.m.k. 60 mínútum.
- Síðari innrennsli: ef engin innrennslistengd viðbrögð komu fram við fyrsta innrennsli má gefa síðari innrennsli á 30 mínútum.
- Ekki gefa önnur lyf samhliða um sömu innrennsslöngu.
- Ef LOQTORZI er gefið sama dag og krabbameinslyf skal gefa það á undan krabbameinslyfjunum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.