

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LOQTORZI 240 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di concentrato per soluzione per infusione contiene 240 mg di toripalimab.

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 40 mg di toripalimab.

Toripalimab è un anticorpo monoclonale (mAb) umanizzato, appartenente alla classe delle immunoglobuline G4 (IgG4), prodotto in cellule ovariche di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni fiala da 6 mL contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio e 1,2 mg di polisorbato 80.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla, praticamente priva di particelle visibili. Il concentrato per soluzione ha un pH di 5,5-6,5 e un'osmolalità di 260-340 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LOQTORZI, in associazione a cisplatino e gemcitabina, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma nasofaringeo recidivante, non candidabile a chirurgia o radioterapia, o metastatico.

LOQTORZI, in associazione a cisplatino e paclitaxel, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago non resecabile avanzato, recidivante o metastatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da medici esperti nel trattamento del cancro.

Posologia

Il regime posologico raccomandato di LOQTORZI è 240 mg ogni 3 settimane (Q3W) somministrati mediante infusione endovenosa, nell'arco di 60 minuti per la prima infusione. Se durante la prima infusione non si sono verificate reazioni correlate all'infusione significative, le infusioni successive possono essere somministrate nell'arco di 30 minuti.

Il trattamento deve proseguire fino alla progressione della malattia, fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o per una durata massima di 24 mesi.

Modifiche della dose

Nella tabella 1 sono riportate le modifiche raccomandate per la gestione delle reazioni avverse.

Vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) degli altri prodotti da usare in associazione a LOQTORZI.

Tabella 1: Modifiche raccomandate del trattamento con LOQTORZI

Reazione avversa	Severità ¹	Modifica del trattamento
Reazioni avverse immuno-correlate		
Polmonite	Grado 2	Sospendere il trattamento ²
	Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente il trattamento
Diarrea/colite	Grado 2 o 3	Sospendere il trattamento ²
	Grado 4	Interrompere definitivamente il trattamento
Epatite	Aumenti dell'aspartato aminotransferasi (AST)/alanina aminotransferasi (ALT) maggiori di 3 volte e fino a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) oppure Aumenti della bilirubina totale maggiori di 1,5 volte e fino a 3 volte l'ULN	Sospendere il trattamento ²
	Aumenti dell'AST o dell'ALT maggiori di 5 volte l'ULN oppure Aumenti della bilirubina totale maggiori di 3 volte l'ULN	Interrompere definitivamente il trattamento
Endocrinopatie	Insufficienza surrenalica o ipofisite di grado 2-4	Sospendere il trattamento fino al raggiungimento della stabilità clinica con una terapia ormonale sostitutiva ²
	Ipertiroidismo o tiroidite di grado 3 o 4	Sospendere il trattamento fino al raggiungimento della stabilità clinica con una gestione medica appropriata
	Diabete mellito di grado 3-4	Sospendere il trattamento fino al raggiungimento della stabilità clinica con una terapia ipoglicemizzante (insulinica)
	Ipotiroidismo di grado 1-4	Gestire con una terapia ormonale sostitutiva senza sospendere il trattamento con toripalimab

Reazione avversa	Severità ¹	Modifica del trattamento
Reazioni avverse immuno-correlate		
Nefrite con disfunzione renale	Creatinina ematica aumentata di grado 2-3	Sospendere il trattamento ²
	Creatinina ematica aumentata di grado 4	Interrompere definitivamente il trattamento
Condizioni dermatologiche esfoliative	Sospetta sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) o eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici indotta da farmaco (DRESS)	Sospendere il trattamento ²
	SJS, TEN o DRESS confermata	Interrompere definitivamente il trattamento
Miocardite	Grado 2, 3 o 4	Interrompere definitivamente il trattamento
Miosite	Grado 2-3	Sospendere o interrompere definitivamente il trattamento, a seconda della severità ²
	Grado 4	Interrompere definitivamente il trattamento
Altre reazioni avverse (tra cui, a titolo esemplificativo, tossicità neurologiche, pancreatite, irite, uveite, cistite immuno-correlata e artrite infiammatoria immuno-correlata)	Grado 2-3	Sospendere o interrompere definitivamente il trattamento, a seconda del tipo e della severità ²
	Grado 4	Interrompere definitivamente il trattamento
Reazioni correlate all'infusione		
Reazioni correlate all'infusione	Grado 1 o 2	Sospendere l'infusione o ridurre la velocità di infusione
	Grado 3 o 4	Arrestare l'infusione. Interrompere definitivamente il trattamento

¹ In base ai *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* del *National Cancer Institute (NCI)*, versione 5.0.

² Riprendere il trattamento con LOQTORZI nei pazienti con risoluzione al grado 0-1 dopo una riduzione graduale del dosaggio di corticosteroidi. Interrompere definitivamente il trattamento in caso di grado non inferiore a 1 entro 12 settimane dall'inizio della terapia steroidea o impossibilità di ridurre la dose di prednisone a 10 mg al giorno o meno (o equivalente) entro 12 settimane dall'inizio della terapia steroidea, oppure, per le endocrinopatie, impossibilità di raggiungere la stabilità clinica con una terapia ormonale sostitutiva.

Scheda per il paziente

Tutti i medici che prescrivono LOQTORZI devono informare i pazienti in merito alla scheda per il paziente, spiegando cosa fare se si manifestano sintomi di reazioni avverse immuno-correlate. Il medico fornirà la scheda per il paziente a ogni paziente.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. I dati disponibili nei pazienti con compromissione renale severa non sono sufficienti per indicare raccomandazioni posologiche (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve. I dati disponibili nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa non sono sufficienti per indicare raccomandazioni posologiche (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di LOQTORZI nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

LOQTORZI è solo per uso endovenoso e deve essere somministrato mediante infusione. La prima infusione deve essere somministrata nell'arco di 60 minuti mediante una pompa per infusione con filtro in linea (dimensione dei pori di 0,2 micron o 0,22 micron). Se durante la prima infusione non si sono verificate reazioni correlate all'infusione, le infusioni successive possono essere somministrate nell'arco di 30 minuti.

Non somministrare in concomitanza con altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.

Quando viene somministrato lo stesso giorno della chemioterapia, LOQTORZI deve essere somministrato prima di quest'ultima.

Per istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni avverse immuno-correlate

Nei pazienti trattati con anticorpi che bloccano la via della proteina 1 di morte cellulare programmata/del ligando 1 di morte programmata (PD-1/PD-L1), incluso toripalimab, possono verificarsi reazioni avverse immuno-correlate, che possono essere severe o fatali. Benché solitamente le reazioni avverse immuno-correlate si verifichino durante il trattamento con anticorpi anti-PD-1/PD-L1, i sintomi possono manifestarsi anche dopo l'interruzione del trattamento. Le reazioni avverse immuno-correlate possono verificarsi in qualsiasi organo o tessuto e possono colpire più di un apparato/sistema del corpo contemporaneamente. Le reazioni avverse immuno-correlate importanti riportate in questo paragrafo non includono tutte le possibili reazioni immuno-correlate severe e fatali.

L'identificazione e la gestione precoci delle reazioni avverse immuno-correlate sono essenziali per garantire l'utilizzo sicuro degli anticorpi anti-PD-1/PD-L1. I pazienti devono essere monitorati attentamente per la comparsa di segni e sintomi di reazioni avverse immuno-correlate. È necessario

valutare i parametri di chimica clinica, inclusi enzimi epatici, creatinina e funzionalità tiroidea, al basale e periodicamente durante il trattamento. In caso di sospette reazioni avverse immuno-correlate, devono essere effettuati esami appropriati per escludere eziologie alternative, incluse infezioni. Occorre istituire tempestivamente una gestione medica, ricorrendo anche, ove opportuno, a un consulto specializzato.

Il trattamento con toripalimab deve essere sospeso o interrotto definitivamente, a seconda del tipo e della severità della reazione avversa (vedere paragrafo 4.2). Se il trattamento con toripalimab deve essere sospeso o interrotto definitivamente, somministrare una terapia corticosteroidea sistemica (1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente) fino al miglioramento a un grado pari o inferiore a 1. In caso di sospetta miocardite, avviare una terapia steroidea ad alte dosi (ad es. metilprednisolone 1 g/die per via endovenosa per 3-5 giorni). Una volta ottenuto il miglioramento a un grado pari o inferiore a 1, avviare la riduzione graduale del dosaggio dei corticosteroidi. Nei pazienti con reazioni avverse immuno-correlate non controllate tramite terapia corticosteroidea, considerare la possibilità di somministrare altri immunosoppressori sistemici. Per le endocrinopatie, se necessario, deve essere istituita una terapia ormonale sostitutiva.

Il trattamento con toripalimab può essere ripreso entro 12 settimane dall'ultima dose di toripalimab se la reazione avversa regredisce a un grado ≤ 1 e la dose di corticosteroide è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente.

Il trattamento con toripalimab deve essere interrotto definitivamente in caso di reazione avversa immuno-correlata di grado 3 che si ripresenta o di reazione avversa immuno-correlata di tossicità di grado 4, eccetto le endocrinopatie controllate tramite terapia ormonale sostitutiva (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Le linee guida per la gestione delle reazioni avverse di tossicità che non richiedono necessariamente steroidi sistemici (ad es. endocrinopatie e reazioni cutanee) sono discusse di seguito.

Nei pazienti con malattia auto-immune (autoimmune disease, AID) preesistente, i dati provenienti da studi osservazionali suggeriscono che il rischio di reazioni avverse immuno-mediate a seguito di terapia con inibitori del checkpoint immunitario può essere aumentato rispetto al rischio nei pazienti senza AID preesistente. Inoltre, le riacutizzazioni dell'AID sottostante sono state frequenti, ma nella maggior parte dei casi sono state lievi e gestibili.

Polmonite immuno-correlata

Toripalimab può causare polmonite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di polmonite. La polmonite sospetta deve essere confermata con indagini radiografiche, escludendo altre cause. I pazienti devono essere gestiti con modifiche del trattamento con toripalimab e corticosteroidi, secondo indicazione clinica (vedere paragrafo 4.2 e le indicazioni per il trattamento corticosteroideo nel paragrafo 4.4 che precede).

Colite immuno-correlata

Toripalimab può causare colite immuno-correlata, che può manifestarsi con diarrea (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di colite e devono essere gestiti con modifiche del trattamento con toripalimab, agenti antidiarroici e corticosteroidi, secondo indicazione clinica (vedere paragrafo 4.2 e le indicazioni per il trattamento corticosteroideo nel paragrafo 4.4 che precede). In caso di colite refrattaria ai corticosteroidi, considerare la possibilità di ripetere gli esami per le infezioni per escludere eziologie alternative. Nei pazienti trattati con altri anticorpi anti-PD-1/PD-L1 affetti da colite immuno-correlata refrattaria ai corticosteroidi è stata segnalata infezione da/riattivazione del citomegalovirus (CMV).

Epatotossicità ed epatite immuno-correlata

Toripalimab può causare epatite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di alterazioni della funzionalità epatica periodicamente e come indicato, in base alla valutazione clinica. I pazienti devono essere gestiti con modifiche del trattamento con

toripalimab (vedere paragrafo 4.2) e corticosteroidi, secondo indicazione clinica (vedere le indicazioni per il trattamento corticosteroideo nel paragrafo 4.4 che precede).

Endocrinopatie immuno-correlate

Insufficienza surrenalica

Toripalimab può causare insufficienza surrenalica primaria o secondaria (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza surrenalica. In caso di insufficienza surrenalica di grado 2-4, il trattamento con toripalimab deve essere sospeso fino al raggiungimento della stabilità clinica del paziente con una terapia ormonale sostitutiva fisiologica (vedere paragrafo 4.2).

Ipofisite

Toripalimab può causare ipofisite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). L'ipofisite può manifestarsi con sintomi acuti associati all'effetto massa, come cefalea, fotofobia o difetti del campo visivo. L'ipofisite può causare ipopituitarismo. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di ipofisite. In caso di ipofisite di grado 2-4, il trattamento con toripalimab deve essere sospeso fino al raggiungimento della stabilità clinica del paziente con una terapia ormonale sostitutiva fisiologica (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi della tiroide

Toripalimab può causare disturbi della tiroide immuno-correlati (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di disturbi della tiroide prima del trattamento e periodicamente durante lo stesso, nonché come indicato in base alla valutazione clinica.

L'ipotiroidismo può essere gestito con una terapia sostitutiva senza sospendere il trattamento con toripalimab e senza corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2). La tiroidite può manifestarsi con o senza disfunzione tiroidea concomitante. La tiroidite e l'ipertiroidismo possono essere gestiti con un trattamento sintomatico, che può includere una terapia soppressiva della tiroide e/o corticosteroidea per la tiroidite acuta. Il trattamento con toripalimab deve essere sospeso in caso di tiroidite o ipertiroidismo di grado ≥ 3 fino all'ottenimento del controllo tramite gestione medica e al raggiungimento della stabilità clinica del paziente. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di ipotiroidismo, che può seguire ipertiroidismo o tiroidite. È necessario monitorare la funzionalità tiroidea e i livelli ormonali per garantire una terapia ormonale sostitutiva appropriata.

Diabete mellito di tipo 1, che può manifestarsi con chetoacidosi diabetica

Toripalimab può causare diabete mellito di tipo 1 immuno-correlato (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di iperglicemia e di altri segni e sintomi di diabete. In caso di diabete mellito di tipo 1, è necessario avviare un trattamento insulinico secondo indicazione clinica. Nei pazienti con iperglicemia di grado ≥ 3 , il trattamento con toripalimab deve essere sospeso. Il trattamento con toripalimab può essere ripreso una volta ottenuto il controllo del diabete tramite gestione medica, inclusa terapia insulinica, e al raggiungimento della stabilità clinica del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Nefrite immuno-correlata

Toripalimab può causare nefrite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di alterazioni della funzionalità renale, escludendo altre cause di disfunzione renale. È necessario modificare il trattamento con toripalimab (vedere paragrafo 4.2) e istituire una terapia corticosteroidea, secondo indicazione clinica (vedere le istruzioni per il trattamento corticosteroideo nel paragrafo 4.4 che precede).

Reazioni avverse cutanee immuno-correlate

Toripalimab può causare eruzione cutanea o dermatite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti trattati con anticorpi anti-PD-1/PD-L1 è stata segnalata dermatite esfoliativa, incluse sindrome di Stevens-Johnson, eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici indotta da farmaco e necrosi epidermica tossica.

I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di reazioni avverse cutanee e devono essere gestiti con modifiche del trattamento con toripalimab (vedere paragrafo 4.2) e corticosteroidi, secondo indicazione clinica (vedere le istruzioni per il trattamento corticosteroideo nel paragrafo 4.4 che precede).

Miocardite immuno-correlata

Toripalimab può causare miocardite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di miocardite. In caso di sospetta miocardite, è necessario avviare prontamente una terapia steroidea ad alte dosi e richiedere un consulto cardiologico tempestivo con *workup* diagnostico in base alle attuali linee guida cliniche. I pazienti devono essere gestiti con modifiche del trattamento con toripalimab (vedere paragrafo 4.2) e corticosteroidi, secondo indicazione clinica (vedere le istruzioni per il trattamento corticosteroideo nel paragrafo 4.4 che precede). Prendere in considerazione l'aggiunta di immunosoppressori se l'evento non migliora entro 48 ore dall'inizio della terapia corticosteroidea.

Miosite immuno-correlata

Toripalimab può causare miosite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di miosite. In caso di sospetta miosite, monitorare aldolasi e creatininchinasi con misurazioni in serie e prendere in considerazione un *workup* diagnostico in base alle attuali linee guida cliniche. I pazienti devono essere gestiti con modifiche del trattamento con toripalimab (vedere paragrafo 4.2) e corticosteroidi, secondo indicazione clinica (vedere le istruzioni per il trattamento corticosteroideo nel paragrafo 4.4 che precede).

Altre reazioni avverse immuno-correlate

Dato il meccanismo d'azione di toripalimab, possono verificarsi altre potenziali reazioni avverse immuno-correlate, inclusi eventi potenzialmente gravi (ad es. encefalite, neuropatia demielinizzante [compresa sindrome di Guillain-Barré], sindrome miastenica, sarcoidosi, vasculite, rabdomiolisi). Le reazioni avverse immuno-correlate clinicamente significative segnalate in meno dell'1% dei pazienti trattati con toripalimab negli studi clinici includono pancreatite, irite, uveite, artrite infiammatoria immuno-correlata e cistite immuno-correlata. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di reazioni avverse immuno-correlate e devono essere gestiti con modifiche del trattamento con toripalimab (vedere paragrafo 4.2) e corticosteroidi, secondo indicazione clinica (vedere le istruzioni per il trattamento corticosteroideo nel paragrafo 4.4 che precede).

Reazioni avverse correlate al trapianto

Nel contesto post-marketing è stato segnalato rigetto del trapianto di organo solido nei pazienti trattati con inibitori di PD-1. Il trattamento con toripalimab può aumentare il rischio di rigetto nei soggetti sottoposti a trapianto di organo solido. In questi pazienti si deve valutare il beneficio del trattamento con toripalimab rispetto al rischio di possibile rigetto d'organo.

Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) prima o dopo il trattamento con un anticorpo anti-PD-1/PD-L1 possono verificarsi complicanze fatali e altre complicanze gravi. Le complicanze correlate al trapianto includono malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) iperacuta, GVHD acuta, GVHD cronica, malattia veno-occlusiva epatica dopo condizionamento a intensità ridotta e sindrome febbrile che necessita di steroidi senza causa infettiva identificata. Queste complicanze possono verificarsi nonostante la somministrazione di una terapia tra il trattamento anti-PD-1/PD-L1 e l'HSCT allogenico. Seguire attentamente i pazienti per identificare evidenze di complicanze correlate al trapianto e intervenire con tempestività. Valutare i benefici e i rischi del trattamento con un anticorpo anti-PD-1/PD-L1 prima o dopo un HSCT allogenico.

Reazioni correlate all'infusione

Toripalimab può causare reazioni correlate all'infusione severe e potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione. I pazienti devono essere gestiti con modifiche del trattamento con toripalimab e cure di supporto, secondo indicazione clinica (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con reazioni correlate all'infusione si possono prendere in considerazione premedicazioni con antipiretici e antistaminici per mitigare il rischio di successive reazioni all'infusione.

Pazienti esclusi dagli studi clinici

I pazienti con infezioni attive (tubercolosi, epatite B o C, o infezione da HIV attiva), stato immunocompromesso (corticosteroidi sistemici > 10 mg/die di equivalenti di prednisone entro 2 settimane dalla randomizzazione), malattie autoimmuni sistemiche attive (eccetto ipotiroidismo o diabete mellito controllato), metastasi del sistema nervoso centrale attive o non trattate, *performance status* (PS) secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2 o anamnesi di malattia polmonare interstiziale non erano idonei all'arruolamento negli studi clinici su toripalimab. Esistono informazioni limitate nei pazienti con compromissione renale severa o compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafo 5.2).

In assenza di dati, toripalimab deve essere usato con cautela in queste popolazioni dopo un'attenta valutazione del rapporto benefici/rischi del paziente.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per unità di dosaggio, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene 1,2 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino da 6 ml, che equivale a 0,2 mg/ml. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione. Poiché toripalimab viene eliminato dalla circolazione tramite catabolismo, non si prevedono interazioni farmacologiche metaboliche. Toripalimab non è un substrato del citocromo P450 né dei trasportatori dei principi attivi. Toripalimab non è una citochina ed è improbabile che agisca come modulatore delle citochine. Inoltre, non si prevedono interazioni farmacocinetiche (PK) tra toripalimab e principi attivi di piccole dimensioni molecolari. Non ci sono evidenze di interazioni mediate da clearance non specifica della degradazione lisosomiale degli anticorpi.

L'utilizzo di corticosteroidi sistemici o immunosoppressori prima dell'inizio della terapia con toripalimab deve essere evitato a causa della potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica e l'efficacia di toripalimab. I corticosteroidi sistemici o altri immunosoppressori possono essere tuttavia utilizzati dopo l'inizio della terapia con toripalimab per trattare reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafo 4.4). I corticosteroidi possono essere usati anche come premedicazione, quando toripalimab viene utilizzato in associazione a chemioterapia, come profilassi antiemetica e/o per alleviare le reazioni avverse correlate alla chemioterapia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con toripalimab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di toripalimab.

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di toripalimab nelle donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sugli animali con toripalimab; tuttavia, gli studi sugli animali hanno dimostrato che l'inibizione della via di PD-1/PD-L1 può determinare un aumento del rischio di rigetto immuno-correlato del feto in via di sviluppo e causare morte fetale (vedere paragrafo 5.3). Poiché le immunoglobuline umane G4 (IgG4) attraversano la barriera placentare, toripalimab può essere potenzialmente trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. Toripalimab non deve essere utilizzato durante la gravidanza o nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, a meno che il beneficio clinico superi il potenziale rischio.

Allattamento

Non è noto se toripalimab sia escreto nel latte materno. È risaputo che gli anticorpi (incluse le IgG4) sono escreti nel latte materno; il rischio per i neonati allattati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con toripalimab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Alle donne che scelgono di essere trattate con toripalimab deve essere indicato di non allattare durante la terapia con toripalimab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di toripalimab.

Fertilità

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto di toripalimab sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Toripalimab altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti sono stati segnalati capogiro e stanchezza dopo la somministrazione di toripalimab (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Toripalimab in associazione a chemioterapia a base di platino (vedere paragrafo 4.2)

La sicurezza di toripalimab in associazione a chemioterapia a base di platino è stata valutata in 403 pazienti con carcinoma nasofaringeo (NPC) o carcinoma a cellule squamose dell'esofago (OSCC) trattati con 240 mg di toripalimab ogni 3 settimane nello studio JUPITER-02 o JUPITER-06. La durata mediana del trattamento in questi pazienti è stata di 6,5 mesi (range: 1 giorno-2,1 anni). Le frequenze indicate di seguito e nella tabella 2 si basano su tutte le reazioni avverse al farmaco segnalate, indipendentemente dalla valutazione del nesso di causalità da parte dello sperimentatore. In questa popolazione di pazienti, le reazioni avverse più frequenti sono state anemia (44,9%), leucopenia (41,7%), neutropenia (39,0%), trombocitopenia (30,3%), nausea (29,8%), vomito (27,3%), appetito ridotto (23,8%), eruzione cutanea (23,8%), stanchezza (23,6%), prova di funzionalità epatica anormale (22,3%), ipotiroidismo (18,4%), stipsi (16,6%), neuropatia (15,1%), colite (14,1%), piressia (13,6%), tosse (11,4%), prurito (11,4%), clearance renale della creatinina ridotta (11,2%) e iponatriemia (10,2%). L'incidenza di reazioni avverse di grado 3-5 nei pazienti con NPC è stata dell'81,5% con toripalimab in terapia di associazione e dell'83,9% con la sola chemioterapia, mentre nei pazienti con OSCC è stata del 24,9% con toripalimab in terapia di associazione e del 13,6% con la sola chemioterapia.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 2 sono riportate le reazioni avverse osservate negli studi clinici su toripalimab in monoterapia o in associazione a chemioterapia. Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

La tabella 2 include solo reazioni avverse al farmaco correlate al trattamento. Le frequenze delle reazioni avverse ricavate dagli studi clinici si basano sulle frequenze degli eventi avversi per tutte le cause, in cui una percentuale degli eventi relativi a una reazione avversa potrebbe avere cause diverse dal medicinale, come la malattia, altri medicinali o cause non correlate. Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

I dati di sicurezza si basano su 1.514 pazienti esposti a toripalimab (di cui 1.100 pazienti sono stati esposti a toripalimab in monoterapie e 514 pazienti in combinazione con la chemioterapia), con durata

media (range: 0,03-35,9 mesi) dell'esposizione a toripalimab di 7,0 mesi e durata mediana dell'esposizione di 3,7 mesi (range interquartile: 8,7 mesi), in 15 studi clinici di fase I, II o III. Vedere paragrafo 5.1 per informazioni sui dati demografici e sulle caratteristiche basali dei partecipanti negli studi clinici principali.

Quando toripalimab viene somministrato in associazione a chemioterapia, consultare il RCP dei relativi componenti della terapia di associazione prima dell'inizio del trattamento.

Tabella 2: Reazioni avverse in pazienti trattati con toripalimab

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	infezione delle vie respiratorie superiori
Comune	infezione polmonare, infezione delle vie urinarie, infezione (sede o patogeno non specificato), infezioni auricolari ¹ , infezioni dentali e dei tessuti molli orali ² , infezione da <i>Herpes simplex/Herpes zoster</i>
Non comune	congiuntivite, gengivite, infezioni della cute e del tessuto sottocutaneo ³ , infezioni della cute, batteriemia, infezione delle dita del piede, paronichia/dermatofitosi dell'unghia, osteomielite, tubercolosi polmonare
Raro	diverticolite, riattivazione di epatite B, ascesso muscolare, urosepsi
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	
Comune	dolore tumorale
Non comune	emorragia di tumore, rottura di tumore
Raro	sindrome mielodisplastica
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Comune	leucocitosi, neutrofilia, linfopenia
Non comune	coagulopatia, insufficienza midollare, mielosoppressione
Raro	eosinopenia, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	ipersensibilità/malattia da siero
Patologie endocrine	
Molto comune	ipotiroidismo
Comune	ipertiroidismo
Non comune	tiroidite, insufficienza surrenalica/cortisolo diminuito, disturbo della tiroide (esclusi ipotiroidismo e ipertiroidismo), ipofisite/sindrome della sella vuota
Raro	iperparatiroidismo, ipopituitarismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	appetito ridotto, iponatriemia, peso diminuito, ipoproteinemia, iperglicemia, ipokaliemia, iperuricemia/gotta
Comune	ipocloremia, ipomagnesemia, ipocalcemia, ipofosfatemia, iperkaliemia, ipercalcemia, ipoglicemia, disidratazione
Non comune	squilibro elettrolitico, iperfosfatemia, ipernatriemia, disturbo dell'equilibrio acido-base ⁴ , diabete mellito, malnutrizione, ipovolemia
Raro	ipolipidemia
Disturbi psichiatrici	
Comune	ipersonnia/insonnia
Non comune	depressione/disforia, ansia
Raro	disturbo mentale, tic
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	neuropatia ⁵
Comune	capogiro, cefalea, neurotossicità, disgeusia

Non comune	sonnolenza, sincope, encefalopatia, epilessia, tremore, compromissione della memoria, disartria, patologia del sistema nervoso, disturbo dell'eloquio
Raro	disturbo dell'attenzione, emorragia intracranica, paraplegia
Patologie dell'occhio	
Comune	visione offuscata
Non comune	infiammazione oculare ⁶ , disturbo del movimento oculare, papilledema
Raro	blefarocalasi, crisi glaucomatociclitiche, ipermetropia, emorragia retinica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	patologia dell'orecchio ⁷
Non comune	vertigine, sordità
Patologie cardiache	
Molto comune	aritmia ⁸
Non comune	versamento pericardico, insufficienza cardiaca/disfunzione cardiaca, miocardite/miocardite immuno-mediata, lesione miocardica/ischemia miocardica, fastidio cardiaco
Raro	valvulopatia aortica, patologia cardiaca
Patologie vascolari	
Comune	ipertensione, ipotensione/ipotensione ortostatica, embolia e trombosi
Non comune	flebite
Raro	aneurisma aortico, rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	tosse
Comune	dispnea, polmonite/malattia polmonare immuno-mediata/malattia polmonare interstiziale, patologie delle vie respiratorie superiori ⁹ , emottisi, epistassi, versamento della pleura, singhiozzo, disfonia, rinite allergica
Non comune	congestione nasale, insufficienza respiratoria, broncospasmo, patologia sinusale, infezione polmonare da aspirazione, espettorato aumentato, fistola tracheo-esofagea
Raro	idrotorace, pleurite, ispessimento delle corde vocali
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	nausea/dispepsia/eruttazione, vomito, stipsi/dischezia, colite/diarrea, dolore addominale
Comune	stomatite, distensione dell'addome/flatulenza, bocca secca, disfagia, mal di denti, emorragia gastrointestinale, malattia da reflusso gastroesofageo/ipercloidria
Non comune	ostruzione intestinale/subileo, gastrite, gastroenterite, ostruzione esofagea, pancreatite, proctalgia, patologia gastrica, ulcera gastrica, patologia gastrointestinale, dilatazione gastrica, fistola gastrica, ipoestesia orale
Raro	fecaloma, ulcera esofagea, malattia pancreatica, pneumatosi intestinale, lingua tumefatta, alterazione del colore della lingua
Patologie epatobiliari	
Molto comune	iperbilirubinemia/ittero
Comune	epatite ¹⁰ , acidi biliari totali aumentati
Non comune	dolore epatico, colecistite, steatosi epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	eruzione cutanea ¹¹ , prurito
Comune	alopecia, vitiligine, disturbo della pigmentazione
Non comune	sudorazioni notturne, patologia della cute, esfoliazione cutanea, iperidrosi, cute secca, ulcera cutanea, cambiamento del colore dei capelli, psoriasi, reazione di fotosensibilità, iperpigmentazione cutanea
Raro	dermatomiosite, leucoderma, neurodermatite, onicomadesi, dolore cutaneo, pannicolite, pemfigo, porpora senile, telangectasia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	dolore muscoloscheletrico
Comune	debolezza muscolare, artrite/escursione articolare ridotta/periartrite
Non comune	spasmi muscolari, protrusione del disco intervertebrale, miosite
Raro	massa in un arto
Patologie renali e urinarie	
Molto comune	proteinuria, ematuria
Comune	traumatismo renale/nefropatia
Non comune	pollachiuria, idronefrosi, pielocaliectasia, dilatazione dell'uretere
Raro	cistite non infettiva, idrouretere, patologia renale immuno-mediata
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	iperplasia prostatica benigna, dolore mammario, edema genitale, edema dello scroto
Raro	ipomenorrea, menorragia, disturbo mestruale, mestruazioni irregolari, calcificazione prostatica, infiammazione vulvovaginale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	stanchezza, piressia, dolore ¹²
Comune	edema, malattia simil-influenzale, edema della faccia, brividi, patologia dell'occhio ¹³
Non comune	dolore della faccia, tumefazione, intolleranza alla temperatura, sete
Raro	reazioni in sede di somministrazione, iperplasia, dolore da dispositivo medico, secrezione
Esami diagnostici	
Molto comune	prova di funzionalità epatica anormale, test di funzionalità tiroidea anormale, lipidi aumentati o diminuiti, esame delle urine anormale ¹⁴
Comune	clearance renale della creatinina ridotta, creatinfosfochinasi ematica diminuita/creatininfosfochinasi ematica aumentata, latticodeidrogenasi ematica aumentata, amilasi aumentata, conta linfocitaria anormale/conta monocitaria anormale, fosfatasi alcalina ematica aumentata, urea ematica aumentata, peso aumentato, lipasi aumentata, elettrocardiogramma anormale, proteina C-reattiva aumentata, sangue occulto positivo, esame cardiaco anormale ¹⁵
Non comune	conta delle piastrine aumentata, anticorpi anti-tiroidei positivi, conta eosinofila anormale, prolattina ematica aumentata, testosterone ematico diminuito, ormone follicolo-stimolante ematico aumentato, ormone luteinizzante ematico aumentato, produzione di urina diminuita
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Non comune	reazione correlata all'infusione, contusione/traumatismo del muscolo, frattura di costa

I seguenti termini rappresentano un gruppo di eventi correlati che descrivono una condizione clinica anziché un singolo evento.

¹Il termine “infezioni auricolari” include mastoidite, miringite e otite media.

²Il termine “infezioni dentali e dei tessuti molli orali” include candidiasi orale, pericoronite e periodontite.

³Il termine “infezioni della cute e del tessuto sottocutaneo” include cellulite, follicolite e ascesso sottocutaneo.

⁴Il termine “disturbo dell'equilibrio acido-base” include acidosi metabolica, alcalosi metabolica e disturbo metabolico.

⁵Il termine “neuropatia” include anestesia, anosmia, formicolio, ipoestesia, segno di Lhermitte, traumatismo di nervo, neuropatia periferica, parestesia, parosmia, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensoriale periferica, paralisi del nervo peroneale, paralisi della lingua, disturbo del VI nervo cranico, traumatismo del VI nervo cranico e paralisi delle corde vocali.

⁶Il termine “infiammazione oculare” include infiammazione oculare, irite, cheratite e uveite.

⁷Il termine “patologia dell'orecchio” include dolore all'orecchio, disturbo della tuba di Eustachio, ipoacusia, infiammazione dell'orecchio medio, otorrea e tinnito.

⁸In base a un quesito standard comprendente bradiaritmie e tachiaritmie.

⁹Il termine “patologie delle vie respiratorie superiori” include catarro, gola secca, edema della laringe, dolore della laringe, ostruzione nasale, rinalgia, rinorrea e irritazione della gola.

¹⁰Il termine “epatite” include danno epatico da farmaci, insufficienza epatica, funzione epatica anormale ed epatite immuno-mediata.

¹¹Il termine “eruzione cutanea” include dermatite, dermatite acneiforme, dermatite allergica, eruzione da farmaci, eczema, eritema, eritema multiforme, dermatite della mano, eritrodisestesia palmo-plantare, papula, eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea pustolosa, eruzione cutanea vescicolare, placca cutanea e orticaria.

¹²Il termine “dolore” include fastidio al torace, dolore toracico, dolore oculare, dolore linfonodale, dolore toracico non cardiaco e dolore.

¹³Il termine “patologia dell’occhio” include cataratta, diplopia, occhio secco, prurito oculare e tumefazione degli occhi.

¹⁴Il termine “esame delle urine anormale” include bilirubina nelle urine presente, cristalli urinari positivi, glucosio urinario presente, urea urinaria aumentata, cilindri urinari, cilindri urinari presenti, sedimento urinario presente, bilirubina urinaria aumentata, chetoni urinari presenti, urobilinogeno urinario aumentato e globuli bianchi nelle urine positivi.

¹⁵Il termine “esame cardiaco anormale” include creatinfosfochinasi MB ematica aumentata, peptide natriuretico cerebrale aumentato e troponina aumentata.

Descrizione di alcune reazioni avverse

I dati relativi alle seguenti reazioni avverse immuno-correlate si basano su 403 pazienti a cui è stato somministrato toripalimab a una dose di 240 mg Q3W in associazione a chemioterapia a base di platino e gemcitabina (n = 146) o in associazione a cisplatino e paclitaxel (n = 257). Le linee guida per la gestione di queste reazioni avverse sono illustrate nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafo 4.4)

Polmonite immuno-correlata

La polmonite immuno-correlata ha interessato il 3,2% (13/403) dei pazienti trattati con toripalimab negli studi JUPITER-02 e JUPITER-06, incluse 2 (0,5%) reazioni avverse di grado 3 e 7 (1,7%) reazioni avverse di grado 2. Il tempo mediano all’insorgenza della polmonite è stato di 5,4 mesi (range: 1,3-16,6 mesi). La durata mediana è stata di 2,8 mesi (range: 0,8-20,9 mesi). Al 69,2% (9/13) dei pazienti sono stati somministrati corticosteroidi. Il trattamento con toripalimab è stato interrotto definitivamente in 3 (0,7%) pazienti e sospeso in 5 (1,2%) pazienti. La polmonite immuno-correlata si è risolta nel 31,0% (4/13) dei pazienti.

Colite immuno-correlata

La colite immuno-correlata ha interessato lo 0,7% (3/403) dei pazienti trattati con toripalimab negli studi JUPITER-02 e JUPITER-06, incluse 2 (0,5%) reazioni avverse di grado 3 e 1 (0,2%) reazione avversa di grado 2. Il tempo mediano all’insorgenza della colite è stato di 3,7 mesi (range: 1,5-5,1 mesi). La durata mediana è stata di 1,3 mesi (range: 1,3-1,3 mesi). Al 66,7% (2/3) di questi pazienti sono stati somministrati corticosteroidi. Il trattamento con toripalimab è stato interrotto definitivamente in 2 (0,5%) pazienti e sospeso in 1 (0,2%) paziente. La colite immuno-correlata si è risolta nel 33% (1/3) di questi pazienti.

Epatotossicità ed epatite immuno-correlata

L’epatite immuno-correlata ha interessato il 2,0% (8/403) dei pazienti trattati con toripalimab negli studi JUPITER-02 e JUPITER-06, incluse 2 (0,5%) reazioni avverse di grado 4, 5 (1,2%) reazioni avverse di grado 3 e 1 (0,2%) reazione avversa di grado 2. Il tempo mediano all’insorgenza dell’epatite è stato di 4,0 mesi (range: 0,7-22,7 mesi). La durata mediana è stata di 0,6 mesi (range: 0,4-3,2 mesi). A 7 degli 8 (87,5%) pazienti sono stati somministrati corticosteroidi. Il trattamento con toripalimab è stato interrotto definitivamente in 5 (1,2%) pazienti e sospeso in 2 (0,5%) pazienti. L’epatite immuno-correlata si è risolta nell’87,5% (7/8) di questi pazienti.

Endocrinopatie immuno-correlate

L’insufficienza surrenalica immuno-correlata ha interessato lo 0,2% (1/403) dei pazienti trattati con toripalimab negli studi JUPITER-02 e JUPITER-06, inclusa 1 (0,2%) reazione avversa di grado 3. Il tempo all’insorgenza della reazione avversa è stato di 2,0 mesi. A questo paziente sono stati somministrati corticosteroidi. Il trattamento con toripalimab è stato interrotto definitivamente.

La tiroidite ha interessato il 2,0% (8/403) dei pazienti trattati con toripalimab negli studi JUPITER-02 e JUPITER-06, incluse 4 reazioni avverse di grado 2 (1,0%) e 4 reazioni avverse di grado 1 (1,0%). Il tempo mediano all'insorgenza della tiroidite è stato di 5,9 mesi (range: 0,7-13,5 mesi). La durata mediana è stata di 11,7 mesi (range: 7,4-17,8 mesi). È stato necessario utilizzare corticosteroidi in 1/8 (12,5%) pazienti e una terapia ormonale sostitutiva in 5/8 (62,5%) pazienti. Il trattamento è stato interrotto definitivamente in 1/403 (0,2%) pazienti e sospeso in 1/403 (0,2%) pazienti. La tiroidite si è risolta nel 12,5% (1/8) di questi pazienti.

Nei pazienti trattati con toripalimab negli studi JUPITER-02 e JUPITER-06, l'ipertiroidismo ha interessato il 2,0% (8/403) dei pazienti, con reazioni avverse tutte di grado 1. Il tempo mediano all'insorgenza dell'ipertiroidismo è stato di 6,5 mesi (range: 1,5-12,5 mesi). La durata mediana è stata di 1,4 mesi (range: 0,7-3,7 mesi).

L'ipotiroidismo ha interessato il 17,1% (69/403) dei pazienti trattati con toripalimab negli studi JUPITER-02 e JUPITER-06, incluse 46 reazioni avverse di grado 2 (11,4%) e 23 reazioni avverse di grado 1 (5,7%). Il tempo mediano all'insorgenza dell'ipotiroidismo è stato di 5,9 mesi (range: 1,2-20,7 mesi). La durata mediana è stata di 3,2 mesi (range: 0,4-30,6 mesi). È stato necessario utilizzare una terapia sostitutiva con ormoni tiroidei nel 72,5% (50/69) dei pazienti. A 1/69 (1,4%) pazienti sono stati somministrati corticosteroidi. Nessun paziente ha interrotto definitivamente il trattamento con toripalimab, mentre il trattamento è stato sospeso nell'1,2% (5/403) dei pazienti.

Nei pazienti trattati con toripalimab negli studi JUPITER-02 e JUPITER-06, il diabete mellito ha interessato lo 0,2% (1/403) dei pazienti, inclusa 1 (0,2%) reazione avversa di grado 3 e nessuna reazione avversa di grado 2. Il tempo mediano all'insorgenza del diabete mellito è stato di 0,7 mesi. Il paziente non ha ricevuto corticosteroidi, ma è stato trattato con insulina. Non ha interrotto definitivamente né sospeso il trattamento con toripalimab.

Nei pazienti trattati con toripalimab negli studi JUPITER-02 e JUPITER-06, l'ipofisite ha interessato lo 0,2% (1/403) dei pazienti, con 1 (0,2%) reazione avversa di grado 2. Il tempo all'insorgenza dell'ipofisite è stato di 23,7 mesi. Sono stati somministrati corticosteroidi e il paziente non ha interrotto definitivamente il trattamento con toripalimab né sospeso la somministrazione.

Reazioni avverse cutanee immuno-correlate

Le reazioni avverse cutanee immuno-correlate hanno interessato il 9,4% (38/403) dei pazienti trattati con toripalimab negli studi JUPITER-02 e JUPITER-06, incluse 12 reazioni avverse di grado 3 (3,0%) e 8 reazioni avverse di grado 2 (2,0%). Il tempo mediano all'insorgenza delle reazioni avverse cutanee immuno-correlate è stato di 1,0 mesi (range: 0,1-23,1 mesi). La durata mediana è stata di 1,2 mesi (range: 0,1-13,1 mesi). È stato necessario utilizzare corticosteroidi sistemici nel 18,4% (7/38) dei pazienti con reazioni avverse cutanee immuno-correlate. Le reazioni avverse cutanee immuno-correlate hanno determinato l'interruzione definitiva o la sospensione del trattamento con toripalimab nell'1,5% (6) dei pazienti. Le reazioni avverse cutanee immuno-correlate si sono risolte nel 73,7% (28/38) di questi pazienti.

Miocardite immuno-correlata

La miocardite immuno-correlata ha interessato lo 0,7% (3/403) dei pazienti trattati con toripalimab negli studi JUPITER-02 e JUPITER-06, incluse 2 (0,5%) reazioni avverse di grado 4 e 1 (0,2%) reazione avversa di grado 3. Il tempo mediano all'insorgenza della miocardite immuno-correlata è stato di 1,7 mesi (range: 1,4-4,1 mesi). La durata mediana è stata di 1,3 mesi (range: 1,0-1,6 mesi). Tutti e tre i pazienti con miocardite immuno-correlata hanno ricevuto corticosteroidi. Due pazienti hanno interrotto definitivamente il trattamento con toripalimab, mentre nessun paziente ha sospeso la somministrazione. La miocardite immuno-correlata si è risolta nel 33,3% (1/3) di questi pazienti.

Miosite immuno-correlata

La miosite immuno-correlata ha interessato lo 0,5% (2/403) dei pazienti trattati con toripalimab negli studi JUPITER-02 e JUPITER-06, inclusi 2 (0,5%) eventi avversi di grado 3 e nessun evento avverso di grado 2. Il tempo mediano all'insorgenza della miosite immuno-correlata è stato di 2,5 mesi (range:

1,2-3,9 mesi). I due pazienti con miosite immuno-correlata hanno ricevuto corticosteroidi ed entrambi hanno interrotto definitivamente il trattamento con toripalimab.

Nefrite immuno-correlata

La nefrite immuno-correlata ha interessato lo 0,2% (1/403) dei pazienti trattati con toripalimab negli studi JUPITER-02 e JUPITER-06. Il tempo mediano all'insorgenza della nefrite immuno-correlata è stato di 18,2 mesi e la durata è stata di 3,3 mesi. Nel paziente con nefrite immuno-correlata (di grado 4) è stato necessario utilizzare corticosteroidi sistemici e la nefrite ha determinato l'interruzione del trattamento con toripalimab. In questo paziente, la nefrite si è risolta.

Altre reazioni avverse immuno-correlate

La cistite immuno-correlata ha interessato lo 0,5% (2/403) dei pazienti trattati con toripalimab negli studi JUPITER-02 e JUPITER-06, incluse 1 reazione avversa di grado 3 (0,2%) e 1 reazione avversa di grado 1 (0,2%). Il tempo mediano all'insorgenza della cistite immuno-correlata è stato di 5,0 mesi (range: 3,4-6,6 mesi). Il paziente con cistite di grado 3 ha richiesto una terapia corticosteroidica e ha anche interrotto definitivamente il trattamento con toripalimab. L'altro paziente non ha sospeso la somministrazione. La cistite immuno-correlata si è risolta nell'unico paziente con cistite di grado 3 che è stato sottoposto al trattamento corticosteroidico.

Reazioni correlate all'infusione

Dei 403 pazienti trattati con toripalimab in associazione a chemioterapia a base di platino nello studio JUPITER-02 o JUPITER-06, le reazioni correlate all'infusione hanno interessato 11 pazienti (2,7%), incluse reazioni avverse di grado 4 (0,2%), di grado 3 (0,2%) e di grado 2 (0,5%).

Nel complesso, le reazioni correlate all'infusione hanno interessato 28 (1,8%) dei 1 514 pazienti trattati con toripalimab, incluse reazioni di grado 4 (0,07%) e di grado 3 (0,13%). Le reazioni correlate all'infusione hanno determinato l'interruzione definitiva del trattamento con toripalimab in 3 (0,2%) pazienti. I sintomi comuni delle reazioni correlate all'infusione includono febbre, brividi, eruzione cutanea, prurito, nausea e ipotensione.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, esiste un potenziale di immunogenicità. Nei pazienti trattati con toripalimab, sono stati rilevati anticorpi anti-toripalimab emergenti con il trattamento nell'8,7% (128/1.479) dei pazienti valutabili testati. Non sono state osservate evidenze di effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica del medicinale attribuibili allo sviluppo di anticorpi anti-toripalimab. In tutti gli studi, il tempo mediano all'insorgenza di anticorpi anti-farmaco (ADA) è stato di 46 giorni (range: 14-506 giorni). Il numero di pazienti non è sufficiente per valutare adeguatamente l'effetto degli ADA sull'efficacia.

Anziani

Dei 403 pazienti trattati con toripalimab in associazione a chemioterapia a base di platino negli studi clinici, il 73,2% (295/403) aveva un'età inferiore a 65 anni e il 26,8% (108/403) aveva un'età pari o superiore a 65 anni.

Nel complesso, non sono state osservate differenze nella sicurezza tra i pazienti di età ≥ 65 anni e i pazienti più giovani trattati con toripalimab.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati attentamente per la comparsa di segni o sintomi di reazioni avverse ed è necessario istituire un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, codice ATC: L01FF13

Meccanismo d'azione

Toripalimab è un anticorpo monoclonale IgG4 umanizzato che si lega al recettore PD-1 e ne blocca l'interazione con PD-L1 e PD-L2, consentendo l'inibizione della risposta immunitaria mediata dalla via di PD-1, inclusa la risposta immunitaria antitumorale. Il legame dei ligandi di PD-1, PD-L1 e PD-L2, al recettore PD-1 presente sui linfociti T inibisce la proliferazione dei linfociti T, la produzione di citochine e l'attività citotossica.

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma nasofaringeo

L'efficacia di toripalimab in associazione a cisplatino e gemcitabina è stata valutata in JUPITER-02, uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo su 289 pazienti con carcinoma nasofaringeo (NPC) metastatico o recidivante, localmente avanzato, non candidabile a terapia curativa, che non erano stati precedentemente sottoposti a chemioterapia sistemica per malattia recidivante o metastatica. I pazienti con NPC recidivante dopo trattamento con intento curativo dovevano presentare un intervallo di almeno 6 mesi tra l'ultima dose della radioterapia o della chemioterapia e la recidiva. I pazienti con malattia autoimmune, diversa da ipotiroidismo o diabete di tipo 1 stabile, e i pazienti che necessitavano di immunosoppressione sistemica non erano idonei.

La randomizzazione è stata stratificata in base al *performance status* (PS) ECOG (0 vs 1) e allo stadio della malattia (recidivante vs metastatica) al momento dell'ingresso nello studio. I pazienti sono stati randomizzati (in rapporto 1:1) a ricevere uno dei seguenti trattamenti:

- toripalimab 240 mg per via endovenosa il Giorno 1 in associazione a cisplatino 80 mg/m² il Giorno 1 e a gemcitabina 1.000 mg/m² nei Giorni 1 e 8 ogni 3 settimane per un massimo di 6 cicli, seguiti da toripalimab 240 mg una volta ogni 3 settimane, oppure
- placebo per via endovenosa il Giorno 1 in associazione a cisplatino 80 mg/m² al Giorno 1 e a gemcitabina 1.000 mg/m² nei Giorni 1 e 8 ogni 3 settimane per un massimo di 6 cicli, seguiti dal placebo una volta ogni 3 settimane.

Il trattamento con toripalimab o con il placebo è proseguito fino alla progressione della malattia in base ai *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) v1.1 (con l'eccezione indicata di seguito), fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o per una durata massima di 2 anni. Era consentito continuare a somministrare toripalimab dopo la progressione radiografica se il paziente stava traendo beneficio dalla terapia in base alla valutazione dello sperimentatore. Le valutazioni del tumore sono state effettuate ogni 6 settimane per i primi 12 mesi e successivamente ogni 9 settimane. La principale misura di *outcome* di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da un comitato di revisione indipendente in cieco (BIRC) in base ai criteri RECIST v1.1.

Le caratteristiche della popolazione di studio erano: età mediana di 48 anni (range: 19-72), 4,8% di età pari o superiore a 65 anni, 83% di sesso maschile, 100% di etnia asiatica e PS ECOG pari a 0 (57%) o 1 (43%). L'86% circa della popolazione di studio presentava malattia metastatica alla randomizzazione, con i seguenti sottotipi istologici di NPC: 98% non cheratinizzante, 1% carcinoma a cellule squamose cheratinizzante e 1% NPC non classificato/altro. La maggior parte (63%) dei pazienti presentava titoli sierici del virus di Epstein-Barr (EBV) $\geq 2\,000$ U/mL.

Lo studio ha evidenziato miglioramenti statisticamente significativi della PFS valutata dal BIRC e della sopravvivenza globale (OS) nei pazienti randomizzati a toripalimab in associazione a cisplatino/gemcitabina rispetto a cisplatino e gemcitabina con il placebo.

I risultati di efficacia sono riassunti nella tabella 3, nella figura 1 e nella figura 2 di seguito.

Tabella 3: Risultati di efficacia nello studio JUPITER-02

Endpoint ¹	Toripalimab + cisplatino/ gemcitabina N = 146	Placebo + cisplatino/ gemcitabina N = 143
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dal BIRC		
Numero di eventi di PFS (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
PFS mediana, mesi (IC al 95%)	21,4 (11,7, NS)	8,2 (7,0, 9,8)
<i>Hazard ratio</i> (IC al 95%) ²	0,52 (0,37, 0,73)	
Valore p nominale ³	< 0,0001	
Sopravvivenza globale (OS)		
Numero di decessi (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
OS mediana, mesi (IC al 95%)	NS (38,7, NS)	33,7 (27,0, 44,2)
<i>Hazard ratio</i> (IC al 95%) ²	0,63 (0,45, 0,89)	
Valore p ³	0,0083	

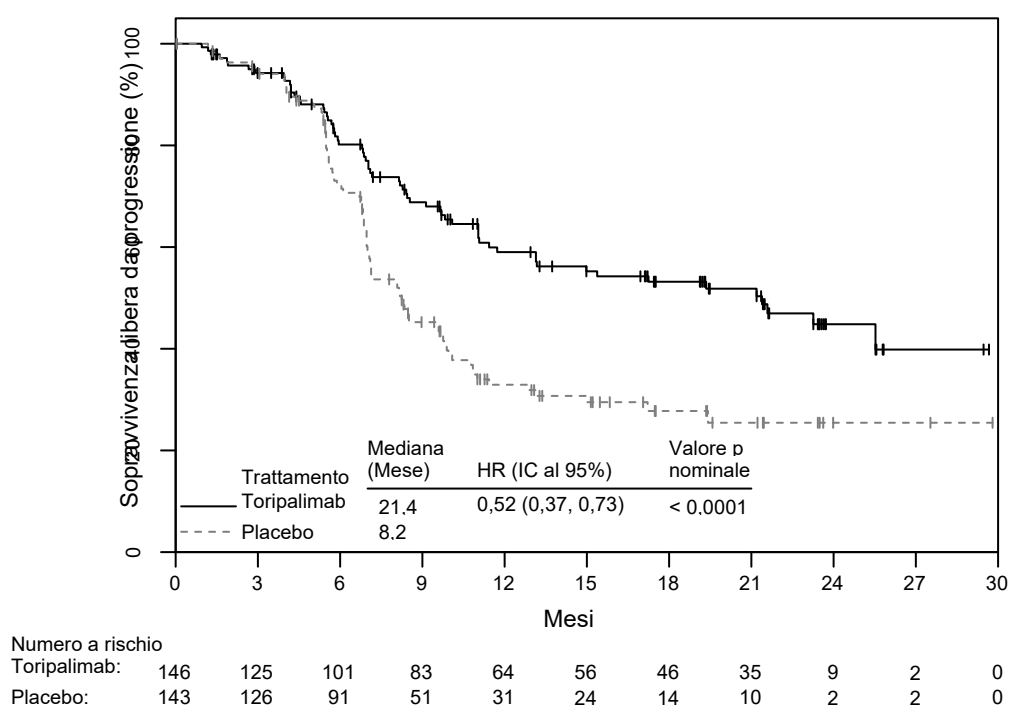
¹L'analisi finale della PFS si basa sui dati alla data di *cut-off* dell'8 giugno 2021 e l'analisi finale dell'OS si basa sui dati alla data di *cut-off* del 18 novembre 2022.

²L'*hazard ratio* e il relativo intervallo di confidenza sono stati calcolati con un modello a rischi proporzionali di Cox stratificato.

³Valore p a due code, basato su *log-rank test* stratificato.

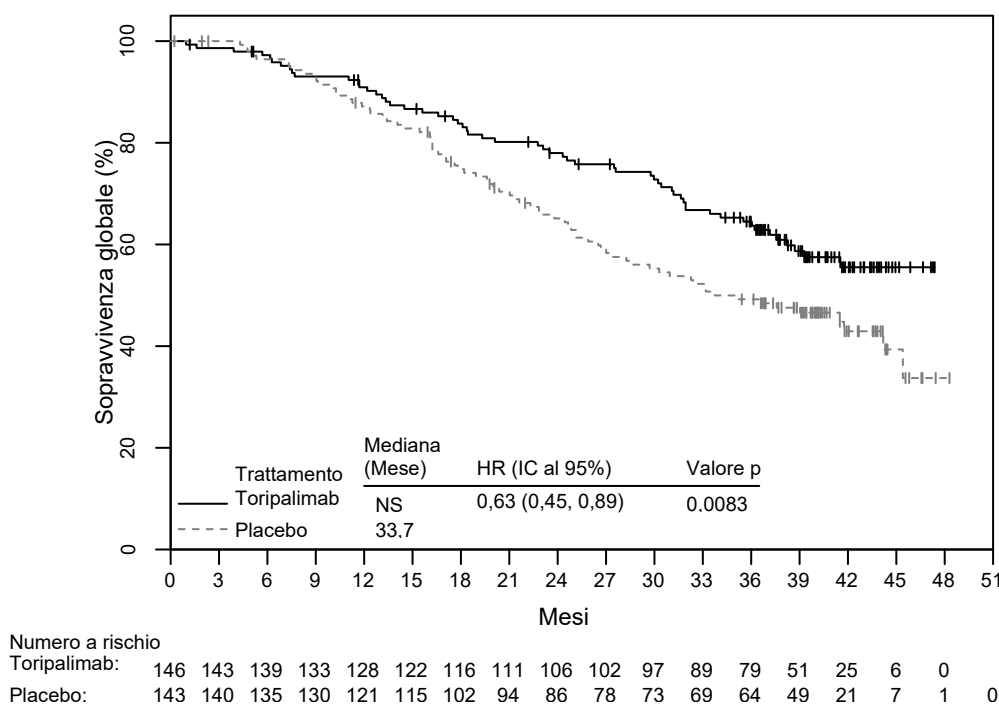
BIRC = comitato di revisione indipendente in cieco; IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile

Figura 1: Curve di Kaplan-Meier della PFS valutata dal BIRC nello studio JUPITER-02



data di *cut-off* dei dati: 8 giugno 2021

Figura 2: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nello studio JUPITER-02



data di cut-off dei dati: 18 novembre 2022

Nelle analisi esplorative di sottogruppo di PFS e OS, l'entità degli effetti del trattamento sembrava simile tra i sottogruppi di pazienti sulla base dell'espressione di PD-L1 o dei titoli di EBV.

Popolazione anziana

Una minoranza di pazienti (4,8%; 14/289) aveva un'età ≥ 65 anni. I dati sono troppo limitati per trarre conclusioni su questa popolazione.

Carcinoma a cellule squamose dell'esofago

L'efficacia di toripalimab in associazione a paclitaxel e cisplatino è stata valutata in JUPITER-06, uno studio randomizzato, multicentrico, a regione singola, in doppio cieco, controllato con placebo su 514 pazienti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago (OSCC) metastatico o recidivante, localmente avanzato, che non erano stati precedentemente sottoposti a chemioterapia sistemica per malattia recidivante o metastatica. I pazienti con OSCC recidivante dopo trattamento con intento curativo dovevano presentare un intervallo di almeno 6 mesi tra l'ultima dose della chemioterapia, della radioterapia o della chemioradioterapia adiuvante o neoadiuvante e la recidiva oppure di almeno 12 mesi tra l'ultima dose della chemioterapia/chemioradioterapia adiuvante con paclitaxel e cisplatino e la recidiva. I pazienti con malattia autoimmune, diversa da ipotiroidismo o diabete di tipo 1 stabile, e i pazienti che necessitavano di immunosoppressione sistemica non erano idonei.

La randomizzazione è stata stratificata in base al PS ECOG (0 vs 1) e alla precedente radioterapia (sì vs no). I pazienti sono stati randomizzati (in rapporto 1:1) a ricevere uno dei seguenti trattamenti:

- toripalimab 240 mg per via endovenosa in associazione a paclitaxel 175 mg/m² per via endovenosa e cisplatino 75 mg/m² per via endovenosa il Giorno 1 ogni 3 settimane per 4-6 cicli, seguiti da toripalimab 240 mg una volta ogni 3 settimane, oppure
- placebo per via endovenosa in associazione a paclitaxel 175 mg/m² per via endovenosa e cisplatino 75 mg/m² per via endovenosa il Giorno 1 ogni 3 settimane per 4-6 cicli, seguiti dal placebo una volta ogni 3 settimane.

Il trattamento con toripalimab o con il placebo è proseguito fino alla progressione della malattia in base ai criteri RECIST v1.1, fino alla comparsa di tossicità inaccettabile (con l'eccezione indicata di seguito) o per una durata massima di 2 anni. Le valutazioni del tumore sono state effettuate ogni 6 settimane per i primi 12 mesi e successivamente ogni 9 settimane. Gli *endpoint* coprimari erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da un comitato di revisione indipendente in cieco (BIRC) in base ai criteri RECIST v1.1 e l'OS.

Le caratteristiche della popolazione di studio erano: età mediana di 63 anni (range: 20-75), 38% di età pari o superiore a 65 anni, 85% di sesso maschile, 100% di etnia asiatica e PS ECOG pari a 0 (26%) o 1 (74%). Il 79% dei pazienti presentava malattia metastatica al momento dell'ingresso nello studio.

I risultati dell'analisi finale della PFS determinata dal BIRC hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della PFS. All'analisi finale dell'OS (*cut-off* dei dati: 23 febbraio 2023), lo studio ha dimostrato un miglioramento costante dell'OS (HR 0,72; IC al 95% 0,58-0,88).

I risultati di efficacia relativi all'OS e alla PFS determinata dal BIRC sono riassunti nella tabella 4, nella figura 3 e nella figura 4 di seguito.

Tabella 4: Risultati di efficacia nello studio JUPITER-06

	Toripalimab + paclitaxel/cisplatino N = 257	Placebo + paclitaxel/cisplatino N = 257
Sopravvivenza globale (OS)¹		
Numero di eventi di OS (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
OS mediana, mesi (IC al 95%)	17,7 (14,6, 20,8)	12,9 (11,6, 14,1)
<i>Hazard ratio</i> (IC al 95%) ²	0,72 (0,58, 0,88)	
Valore p ³	0,0016	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dal BIRC⁴		
Numero di eventi di PFS (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
PFS mediana, mesi (IC al 95%)	5,7 (5,6, 7,0)	5,5 (5,2, 5,6)
<i>Hazard ratio</i> ² (IC al 95%)	0,58 (0,46, 0,74)	
Valore p ³	< 0,0001	

¹Il *cut-off* dei dati per l'analisi finale dell'OS è stato il 23 febbraio 2023.

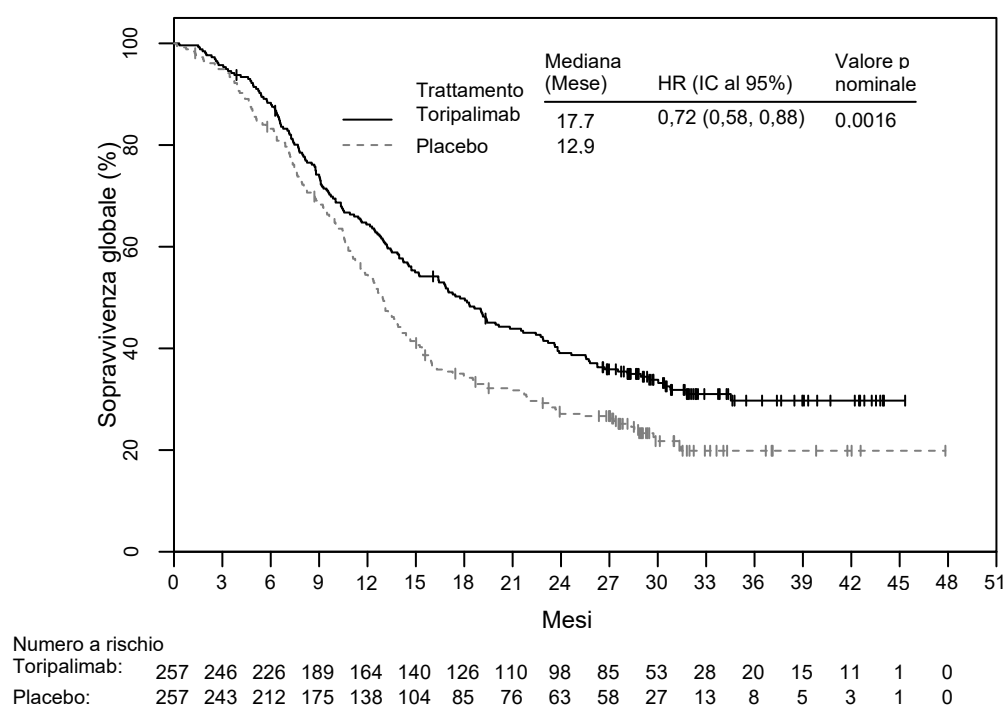
²L'*hazard ratio* e il relativo intervallo di confidenza sono stati calcolati con il modello a rischi proporzionali di Cox stratificato.

³Valore p a due code, basato sul *log-rank test* stratificato.

⁴Il *cut-off* dei dati per l'analisi finale della PFS è stato il 22 marzo 2021.

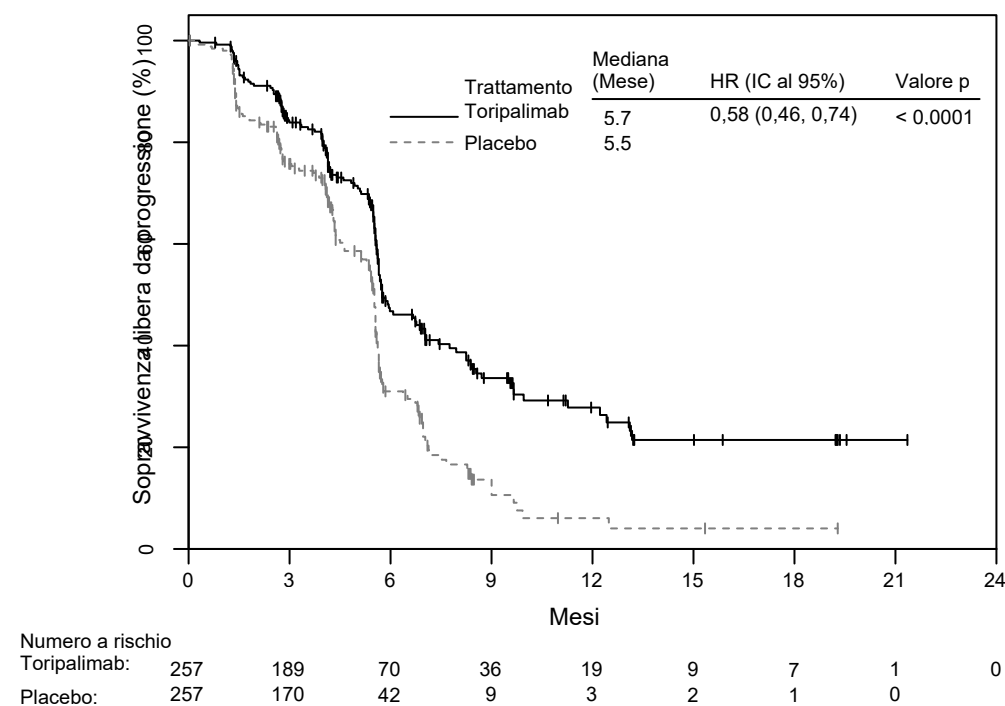
BIRC = comitato di revisione indipendente in cieco; IC = intervallo di confidenza

Figura 3: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nello studio JUPITER-06



data di *cut-off* dei dati: 23 febbraio 2023

Figura 4: Curve di Kaplan-Meier della PFS valutata dal BIRC nello studio JUPITER-06



data di *cut-off* dei dati: 22 marzo 2021

Efficacia e stato PD-L1

Nelle analisi esplorative di sottogruppo relative a PFS e OS, l'entità degli effetti del trattamento sembrava simile tra i sottogruppi di pazienti in base all'espressione di PD-L1.

Popolazione anziana

I pazienti di età pari o superiore a 65 anni erano 195 (38%). Nel complesso, non sono state osservate differenze nell'efficacia tra i pazienti di età ≥ 65 anni e i pazienti più giovani trattati con toripalimab in associazione a paclitaxel/cisplatino.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con LOQTORZI in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di tutte le condizioni rientranti nella categoria dei tumori maligni (eccetto quelli del sistema nervoso centrale [SNC], emopoietici e del tessuto linfoide e il melanoma) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di toripalimab è stata caratterizzata tramite analisi PK di popolazione comprendenti i dati di 574 pazienti in 5 studi clinici affetti da vari tumori solidi e trattati con dosi fisse (80-480 mg Q2W o Q3W) o basate sul peso (range: 1-10 mg/kg Q2W), inclusi 92 pazienti con NPC e 236 pazienti con OSCC trattati con toripalimab a dosi di 240 mg ogni 3 settimane rispettivamente nello studio JUPITER-02 e nello studio JUPITER-06.

Salvo diversamente indicato, i parametri farmacocinetici di toripalimab sono presentati come media geometrica (coefficiente di variazione [CV]%).

Assorbimento

Toripalimab viene somministrato per via endovenosa ed è pertanto completamente biodisponibile.

Distribuzione

Toripalimab si distribuisce principalmente nel plasma, con una media geometrica del volume di distribuzione allo stato stazionario di circa 3,8 L (CV = 27,4%).

Biotrasformazione

Non sono stati effettuati studi dedicati sul metabolismo. Si prevede che toripalimab, essendo un anticorpo monoclonale, venga metabolizzato in piccoli peptidi, amminoacidi e piccoli carboidrati tramite vie cataboliche o endocitosi mediata dai recettori. I prodotti di degradazione vengono escreti per via renale oppure reimmessi nell'insieme delle sostanze nutritive senza produrre effetti biologici.

Eliminazione

La farmacocinetica di toripalimab ha seguito un modello bicompartimentale con clearance (CL) variabile nel tempo. La CL media è stata di 12,01 mL/h (CV = 27%) dopo la prima dose e di 8,49 mL/h (CV = 24,4%) allo stato stazionario. Con toripalimab somministrato a 240 mg Q3W, la media geometrica (CV%) dell'emivita terminale è di 14 giorni (32,5%) allo stato stazionario.

Linearità/Non linearità

L'esposizione a toripalimab, espressa come concentrazioni massime ($C_{\max}$), è aumentata in modo proporzionale alla dose nel range di dose 80-480 mg Q2W. Nel modello PK di popolazione è stata stimata una media geometrica delle concentrazioni minime ($C_{\min}$) allo stato stazionario di 26,3 µg/mL nei pazienti trattati con 240 mg ogni 3 settimane. L'accumulo medio della $C_{\min}$ allo stato stazionario è di 2,7 volte rispetto alla $C_{\min}$ dopo la prima dose.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Le relazioni esposizione-risposta di toripalimab riguardanti l'efficacia sono praticamente piatte nell'intervallo delle esposizioni ottenute per il carcinoma nasofaringeo nello studio JUPITER-02 e per l'OSCC nello studio JUPITER-06. Le relazioni esposizione-risposta di toripalimab riguardanti la sicurezza hanno evidenziato relazioni negative (inverse) nell'intervallo delle esposizioni ottenute; è tuttavia probabile che si tratti di un artefatto che riflette l'accumulo di toripalimab.

L'occupazione totale prevista dei recettori di PD-1 nelle cellule immunitarie è stata ottenuta a esposizioni inferiori alle concentrazioni minime medie dopo la prima dose e allo stato stazionario alla dose di 240 mg Q3W.

Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di toripalimab in base a età (range: 19-85 anni), peso corporeo (range: 39-164 kg), sesso, chemioterapia concomitante, compromissione renale lieve o moderata, compromissione epatica lieve, carico tumorale e tumore primario.

Compromissione renale

L'effetto della compromissione renale, in base alla clearance stimata della creatinina, sulla clearance e sul volume di distribuzione di toripalimab è stato valutato con analisi farmacocinetiche di popolazione. Non sono state riscontrate differenze nella clearance o nel volume di distribuzione tra i pazienti con compromissione renale lieve (CLcr 60-89 mL/min; n = 483) o moderata (CLcr 30-59 mL/min; n = 114) e i pazienti con funzionalità renale nella norma. L'effetto della compromissione renale severa (CLcr 15-29 mL/min) sulla farmacocinetica di toripalimab non è stato studiato.

Compromissione epatica

Gli effetti della compromissione epatica, in base al sistema di classificazione dei *Common Terminology Criteria for Adverse Events* del *National Cancer Institute* (NCI CTCAE) per la disfunzione epatica, sulla clearance e sul volume di distribuzione di toripalimab sono stati valutati con analisi farmacocinetiche di popolazione. Non sono state riscontrate differenze nella clearance o nel volume di distribuzione tra i pazienti con compromissione epatica lieve (di grado 1, n = 166; bilirubina totale fino a 1,5 volte il limite superiore della norma [ULN] o bilirubina totale entro i limiti della norma e aspartato aminotransferasi [AST] o alanina aminotransferasi [ALT] > 1 e ≤ 3 volte l'ULN) rispetto ai pazienti con funzionalità epatica nella norma. Gli studi clinici su toripalimab hanno arruolato un numero limitato di pazienti con compromissione epatica moderata (di grado 2, n = 1; bilirubina totale > 1,5-3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) e nessun paziente con compromissione epatica severa (di grado 3; bilirubina totale > 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi per testare il potenziale cancerogeno o genotossico di toripalimab.

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con toripalimab per valutare il suo effetto sulla riproduzione e sullo sviluppo fetale. Una delle funzioni centrali della via di PD-1/PD-L1 è preservare la gravidanza mantenendo la tolleranza immunitaria materna nei confronti del feto. In modelli murini di gravidanza, il blocco della trasmissione dei segnali mediati da PD-L1 ha dimostrato di compromettere la tolleranza nei confronti del feto e di comportare un aumento delle perdite fetali.

Non sono stati condotti studi di fertilità con toripalimab. In studi tossicologici a dosi ripetute della durata di 4 e 26 settimane su scimmie cynomolgus, non sono stati riscontrati effetti avversi o evidenti sugli organi riproduttivi maschili e femminili. È tuttavia improbabile che questi animali fossero sessualmente maturi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato

Mannitolo

Polisorbato 80

Sodio cloruro

Sodio citrato diidrato

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

3 anni.

Dopo la diluizione

La stabilità fisico-chimica in uso dopo la diluizione è stata dimostrata per 24 ore a 2-8 °C o a 20-25 °C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per tenere al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro neutro borosilicato di tipo I, chiuso con tappo in gomma clorobutilica e sigillato con ghiera a strappo di 20 mm (in alluminio), contenente 6 mL di concentrato per soluzione per infusione.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione

- Ispezionare visivamente la soluzione per escludere la presenza di particelle e alterazioni del colore. La soluzione è da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla. Gettare il flaconcino se si notano particelle visibili.
- Diluire LOQTORZI prima della somministrazione endovenosa.
- Prelevare il volume necessario di LOQTORZI e iniettarlo lentamente in una sacca per infusione da 100 mL contenente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente la sacca. Non agitare. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 1 mg/mL e 3 mg/mL.

Somministrazione

- Somministrare la soluzione diluita per via endovenosa mediante una pompa per infusione con filtro in linea sterile (dimensione dei pori di 0,2 micron o 0,22 micron).
- Prima infusione: somministrare nell'arco di almeno 60 minuti.
- Infusioni successive: se durante la prima infusione non si sono verificate reazioni correlate all'infusione, le infusioni successive possono essere somministrate nell'arco di 30 minuti.
- Non somministrare in concomitanza con altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.
- Quando viene somministrato lo stesso giorno della chemioterapia, LOQTORZI deve essere somministrato prima di quest'ultima.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1853/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19-09-2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve accertarsi che, in ogni Stato membro in cui viene commercializzato LOQTORZI, tutti gli operatori sanitari che dovrebbero prescrivere e usare LOQTORZI abbiano accesso alla/ricevano la scheda di allerta per il paziente.

La scheda di allerta per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- indicazione del fatto che il trattamento con LOQTORZI può aumentare il rischio di:
 - polmonite immuno-correlata;
 - colite immuno-correlata;
 - epatite immuno-correlata;
 - nefrite immuno-correlata;
 - endocrinopatie immuno-correlate;
 - reazioni avverse cutanee immuno-correlate;
 - altre reazioni avverse immuno-correlate;
- segni o sintomi del problema di sicurezza e quando contattare un operatore sanitario (HCP);
- recapiti del medico che prescrive LOQTORZI;
- importanza di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente e di mostrarla in occasione di tutte le visite mediche a operatori sanitari diversi dal medico prescrittore (ad es. al pronto soccorso).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

LOQTORZI 240 mg concentrato per soluzione per infusione
toripalimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di concentrato contiene 40 mg di toripalimab.
Ogni flaconcino da 6 mL contiene 240 mg di toripalimab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido citrico monoidrato, mannitolo, polisorbato 80, sodio cloruro, sodio citrato diidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.

240 mg/6 mL

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità del medicinale diluito.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare nella scatola originale al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1853/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

LOQTORZI 240 mg concentrato per soluzione per infusione
toripalimab
e.v. dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

240 mg/6 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

LOQTORZI 240 mg concentrato per soluzione per infusione toripalimab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- È importante che porti con sé la scheda di allerta per il paziente durante il trattamento.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è LOQTORZI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato LOQTORZI
3. Come viene somministrato LOQTORZI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare LOQTORZI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è LOQTORZI e a cosa serve

LOQTORZI contiene il principio attivo toripalimab, che è un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina concepito per riconoscere e legarsi a una specifica sostanza bersaglio all'interno dell'organismo.

LOQTORZI viene usato negli adulti per trattare:

- un tipo di cancro della testa e del collo chiamato carcinoma nasofaringeo, che ha origine nella parte superiore della gola, dietro al naso e vicino alla base del cranio. Viene usato quando il cancro si è diffuso ad altre parti del corpo o si è ripresentato dopo un precedente trattamento e non può essere asportato chirurgicamente;
- un tipo di cancro dell'esofago chiamato carcinoma a cellule squamose dell'esofago. Viene usato quando il cancro non può essere asportato chirurgicamente, si è ripresentato dopo un precedente trattamento o si è diffuso ad altre parti del corpo.

LOQTORZI viene somministrato in associazione ad altri medicinali antitumorali. È importante che lei legga anche i fogli illustrativi di questi medicinali. Se ha qualsiasi dubbio su LOQTORZI o su questi altri medicinali, si rivolga al medico.

Il principio attivo contenuto in LOQTORZI, toripalimab, agisce legandosi a una proteina bersaglio chiamata recettore 1 di morte programmata (PD-1). PD-1 può inattivare i linfociti T (un tipo di globuli bianchi che fa parte del sistema immunitario, le naturali difese dell'organismo), impedendo al sistema immunitario di combattere il tumore. Legandosi a PD-1, toripalimab ne blocca l'azione e impedisce l'inattivazione dei linfociti T, contribuendo ad aumentare la loro attività contro il tumore.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato LOQTORZI

Non deve esserle somministrato LOQTORZI

- se è allergico a toripalimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere LOQTORZI se:

- ha una malattia autoimmune (una malattia in cui l'organismo attacca le proprie cellule);
- ha problemi polmonari o respiratori (polmonite);
- le è stato detto che il cancro si è diffuso al cervello;
- ha un'infezione virale attiva del fegato, inclusa l'epatite B (HBV) o C (HCV);
- ha la tubercolosi (TBC) attiva;
- ha l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS);
- ha un danno al fegato;
- ha un danno ai reni;
- si è sottoposto a un trapianto di organi solidi o a un trapianto di midollo osseo (cellule staminali) con cellule staminali prelevate da un donatore (allogeneico);
- attualmente sta assumendo medicinali che sopprimono il sistema immunitario, ad esempio corticosteroidi, come prednisone.

LOQTORZI agisce sul sistema immunitario. Può causare infiammazione in alcune parti del corpo. Il rischio di questi effetti indesiderati può essere maggiore se soffre già di una malattia autoimmune (una condizione in cui l'organismo attacca le proprie cellule). Inoltre, è possibile che si verifichino frequenti riacutizzazioni della malattia autoimmune, che nella maggior parte dei casi sono lievi.

Se una qualsiasi delle situazioni di cui sopra la riguarda (o se ha dubbi), si rivolga al medico prima che le venga somministrato LOQTORZI.

Con la somministrazione di LOQTORZI possono svilupparsi alcuni effetti indesiderati gravi. Questi effetti indesiderati possono essere potenzialmente letali e verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento o anche dopo la sua conclusione. È possibile che si manifesti più di un effetto indesiderato contemporaneamente.

Se ha una qualsiasi delle seguenti condizioni, contatti il medico o si rechi immediatamente dal medico:

- infiammazione dei polmoni (polmonite), che può includere sintomi di respiro affannoso, dolore toracico o tosse;
- infiammazione dell'intestino crasso (colite), che può includere sintomi di diarrea o evacuazioni più frequenti del solito, feci nere, catramose e appiccicose o feci contenenti sangue o muco, forte dolore o indolenzimento allo stomaco;
- infiammazione del fegato (epatite), che può includere sintomi di nausea o vomito, appetito ridotto, dolore al lato destro dello stomaco, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, urine scure oppure maggiore facilità di sanguinamento o formazione di lividi rispetto alla norma;
- infiammazione delle ghiandole che producono ormoni (soprattutto la tiroide, l'ipofisi e i surreni), che può includere sintomi di battito cardiaco accelerato, perdita di peso, aumento della sudorazione, aumento di peso, perdita di capelli, sensazione di freddo, stipsi, voce più profonda, dolori muscolari, capogiro o svenimento, mal di testa persistente o insolito;
- diabete di tipo 1, compresa chetoacidosi diabetica (presenza di acido nel sangue prodotto dal diabete), che può includere sintomi di maggiore appetito o sete rispetto al solito, necessità di urinare più spesso o perdita di peso, sensazione di stanchezza o malessere, dolore allo stomaco, respirazione accelerata e profonda, confusione, sonnolenza insolita, odore dolciastro

del respiro, sapore dolciastro o metallico in bocca, oppure odore diverso delle urine o del sudore;

- infiammazione dei reni (nefrite), che può includere sintomi di alterazioni della quantità o del colore delle urine;
- infiammazione della pelle, che può includere sintomi di eruzione cutanea, prurito, formazione di vesciche, desquamazione o piaghe sulla pelle, e/o ulcere in bocca o sul rivestimento del naso, della gola o della zona dei genitali;
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite), che può includere sintomi di respiro affannoso, battito cardiaco irregolare, sensazione di stanchezza o dolore toracico;
- infiammazione dei muscoli (miosite), che può includere sintomi di dolore o debolezza muscolare;
- infiammazione dell'uvea, lo strato situato sotto la parte bianca dell'occhio (uveite), che può includere alterazione della vista;
- infiammazione del pancreas (pancreatite), che può includere sintomi di dolore addominale, nausea e vomito;
- infiammazione della vescica (cistite), che può includere sintomi di minzione dolorosa e presenza di sangue nelle urine;
- infiammazione delle articolazioni (artrite/artralgia), che può includere sintomi di dolore, arrossamento o gonfiore delle articolazioni, oppure danno permanente alle articolazioni;
- reazioni all'infusione, che possono includere sintomi di febbre, brividi, prurito o eruzione cutanea, nausea e bassa pressione del sangue;
- problemi ad altre parti del corpo (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

Il medico potrebbe somministrarle altri medicinali per prevenire complicanze più gravi e ridurre i sintomi, sospendere la dose successiva di LOQTORZI o interrompere il trattamento con LOQTORZI. Tenga presente che questi segni e sintomi sono talvolta tardivi e possono svilupparsi settimane o mesi dopo l'ultima dose. Prima del trattamento, il medico verificherà le sue condizioni generali di salute. Saranno anche effettuati esami del sangue durante il trattamento.

Con l'utilizzo di LOQTORZI possono verificarsi episodi di rigetto dei trapianti di organi solidi (come trapianti di rene, polmone, cuore o fegato) nei pazienti sottoposti a trapianto oppure complicanze, inclusa malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD), nelle persone sottoposte a trapianto di midollo osseo (cellule staminali) con cellule staminali prelevate da un donatore (allogeneico). Queste complicanze possono essere gravi e causare la morte. Possono verificarsi se lei si è sottoposto a questo tipo di trapianto in passato o se vi si sottoporrà in futuro. Il medico la monitorerà per la comparsa di segni e sintomi di queste complicanze, che possono includere eruzione cutanea, infiammazione del fegato, dolore addominale o diarrea.

Bambini e adolescenti

LOQTORZI non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti che hanno meno di 18 anni, in quanto non è stato studiato nei pazienti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e LOQTORZI

Informi il medico o l'infermiere

- se sta assumendo medicinali che sopprimono il sistema immunitario, come i corticosteroidi (ad es. prednisone). Questi medicinali possono interferire con l'effetto di LOQTORZI. Tuttavia, nel momento in cui sarà trattato con LOQTORZI, il medico potrebbe somministrarle dei corticosteroidi per ridurre gli effetti indesiderati che possono manifestarsi con LOQTORZI. I corticosteroidi potrebbero essere somministrati anche prima di ricevere LOQTORZI in associazione a chemioterapia per prevenire e/o trattare la nausea, il vomito e altri effetti indesiderati causati dalla chemioterapia;
- se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Non assuma altri medicinali durante il trattamento senza prima parlarne con il medico.

Gravidanza

- Salvo specifica raccomandazione del medico, non deve esserle somministrato LOQTORZI in gravidanza.

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.
- LOQTORZI può causare effetti dannosi o la morte del nascituro.
- Se lei è una donna in età fertile, deve usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con LOQTORZI e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Allattamento

- Se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.
- Non deve allattare con latte materno durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di LOQTORZI.
- Non è noto se LOQTORZI passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

LOQTORZI può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Capogiro o stanchezza sono infatti possibili effetti indesiderati. Non guidi né usi macchinari se non è sicuro di sentirsi bene.

LOQTORZI contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”. Tuttavia, prima della somministrazione, LOQTORZI viene miscelato con una soluzione contenente sodio. Si rivolga al medico se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sale.

LOQTORZI contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 1,2 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino da 6 ml, che equivale a 0,2 mg/ml. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato LOQTORZI

LOQTORZI sarà somministrato in ospedale o in una clinica sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento del cancro.

La dose raccomandata è di 240 mg ogni 3 settimane. Sarà somministrata da un medico mediante infusione (goccia a goccia tramite flebo) in vena. La prima infusione durerà circa 60 minuti. Tale durata può essere ridotta a circa 30 minuti per le dosi successive.

Il medico deciderà il numero di trattamenti necessario.

LOQTORZI viene somministrato in associazione ad altri medicinali antitumorali. Le sarà somministrato LOQTORZI per primo, seguito dagli altri medicinali.

Se dimentica un appuntamento per la somministrazione di LOQTORZI

Contatti immediatamente il medico o l'ospedale per fissare un nuovo appuntamento. È molto importante non saltare le dosi di questo medicinale.

Se interrompe il trattamento con LOQTORZI

L'interruzione del trattamento può far cessare l'effetto del medicinale. Non interrompa il trattamento con LOQTORZI senza averne parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'utilizzo di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

Scheda di allerta per il paziente

Nella scheda di allerta per il paziente che le è stata consegnata dal medico sono riportate informazioni importanti contenute in questo foglio illustrativo. È importante che porti con sé questa scheda di allerta per il paziente durante il trattamento.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Di seguito sono riportati (per frequenza) gli effetti indesiderati gravi che possono portare al ricovero o al decesso.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Infiammazione dei polmoni (polmonite)
- Infiammazione della pelle (reazioni cutanee immuno-correlate)
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite)
- Infiammazione dei muscoli (miosite)
- Infiammazione dell'intestino crasso (colite)
- Infiammazione dei surreni (insufficienza surrenalica)
- Infiammazione dei reni (nefrite)
- Riduzione del numero di piastrine (trombocitopenia immuno-mediata)
- Infiammazione della tiroide (ipertiroidismo/tiroidite)
- Infiammazione della tiroide (ipotiroidismo)
- Infiammazione delle cellule che producono l'insulina (diabete mellito/iperglicemia)
- Infiammazione dell'ipofisi (ipofisite)
- Reazioni all'infusione

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)

- Infiammazione del pancreas (pancreatite)
- Infiammazione della vescica (cistite)
- Infiammazione delle articolazioni (artrite/artralgia)

Problemi ad altre parti del corpo/Altri effetti indesiderati immuno-correlati (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili relativi a toripalimab, ma sono stati segnalati con questa classe di medicinali)

- Infiammazione del cervello (encefalite), che può includere sintomi di confusione, febbre, problemi di memoria o crisi convulsiva
- Sindrome miastenica, una condizione in cui si osserva indebolimento e rapido affaticamento dei muscoli
- Infiammazione dei nervi, compresa sindrome di Guillain-Barré, i cui sintomi possono includere debolezza dei muscoli delle braccia e delle gambe, oppure dei muscoli del viso, visione doppia, e formicolio alle mani e ai piedi
- Rabbdomiolisi, i cui sintomi possono includere rigidità dei muscoli e delle articolazioni, e spasmo muscolare
- Rigetto del trapianto d'organo
- Infiammazione dell'uvea (uveite)

Se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati gravi, richieda assistenza medica d'urgenza o contatti immediatamente il Suo operatore sanitario.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati in studi clinici con toripalimab:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- appetito ridotto
- perdita di peso
- stanchezza
- piressia (febbre)
- tosse

- dolore addominale (mal di pancia)
- dolore
- nausea (malessere)
- vomito
- diarrea/colite (infiammazione dell'intestino crasso)
- stipsi
- neuropatia (danno ai nervi)
- anemia (bassi livelli di globuli rossi)
- trombocitopenia (bassi livelli di piastrine, componenti che contribuiscono alla coagulazione del sangue)
- leucopenia (bassi livelli di globuli bianchi)
- neutropenia (bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi)
- infezione delle vie respiratorie superiori (infezione del naso e della gola)
- iponatriemia (bassi livelli di sodio nel sangue)
- ipoproteinemia (bassi livelli di proteine nel sangue)
- ipokaliemia (bassi livelli di potassio nel sangue, che possono causare debolezza, crampi muscolari, formicolio e disturbi del ritmo cardiaco)
- iperglicemia (alti livelli di glucosio nel sangue)
- iperuricemia (alti livelli di acido urico, un sottoprodotto del metabolismo, nel sangue)
- iperbilirubinemia (alti livelli di bilirubina, un prodotto della distruzione dei globuli rossi, nel sangue, che possono causare ingiallimento della pelle e degli occhi)
- proteinuria (quantità eccessiva di proteine nelle urine)
- ematuria (presenza di sangue nelle urine)
- eruzione cutanea, compresi infiammazione della pelle, prurito, formazione di vesciche, desquamazione o piaghe sulla pelle, problema della pelle simile all'acne
- prurito
- dolore muscoloscheletrico (ai muscoli e alle ossa)
- ipotiroidismo (ipoattività della tiroide, con stanchezza, aumento di peso e alterazioni della pelle e della peluria/dei capelli)
- aritmia (battito cardiaco anormale o irregolare)
- risultati anormali degli esami della funzionalità epatica
- risultati anormali degli esami della funzionalità tiroidea
- risultati anormali degli esami dei livelli di lipidi nel sangue
- risultati anormali dell'esame delle urine

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- vomito; gonfiore e distensione dell'addome; reflusso acido; presenza di sangue nelle feci
- rallentamento del transito intestinale o ostruzione intestinale
- piaghe o sensazione di bruciore in bocca, sulle gengive, in gola o nell'esofago; bocca secca; mal di denti
- iperattività della tiroide
- brividi; malattia simil-influenzale
- dolore (ai muscoli, alle ossa, ai linfonodi, al torace)
- patologia dell'occhio (secchezza o prurito agli occhi, cataratta)
- danno ai reni
- respiro affannoso; infiammazione dei polmoni, presenza di liquido intorno ai polmoni; perdita di sangue dal naso, emissione di sangue con la tosse, congestione o irritazione delle vie respiratorie superiori
- riduzione del numero di piastrine (maggiore facilità di formazione di lividi o sanguinamento)
- difficoltà a dormire; alterazione dell'umore
- sudorazioni notturne; aumento della sudorazione
- infiammazione dei nervi che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore acuto; mal di testa; capogiro

- infezione polmonare, infezione urinaria, infezione (tipo o posizione sconosciuti), infezioni dell'orecchio, infezione fungina della bocca, infezione da herpes virus
- alterazione del colore della pelle a chiazze (comprese depigmentazione, vitiligine), perdita di capelli, pelle secca, alterazioni del colore dei capelli, aumento della sensibilità alla luce del sole, desquamazione o piaghe sulla pelle
- debolezza muscolare
- infiammazione del fegato
- pressione del sangue elevata o bassa; coaguli di sangue; dolore da tumore
- patologia dell'orecchio, dolore all'orecchio, ronzio; perdita dell'udito; visione offuscata
- infezione polmonare, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione urinaria

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- infiammazione dello stomaco
- infiammazione del pancreas
- diabete di tipo 1, compresa chetoacidosi diabetica
- dolore muscolare
- intolleranza alla temperatura, sete
- difficoltà respiratorie, respiro sibilante, raucedine
- congestione sinusale, timbro della voce anormale
- reazioni correlate all'infusione del medicinale
- alterazione del senso del gusto; sonnolenza; disturbo del linguaggio
- congiuntivite, gengivite, infezioni della pelle e del tessuto sottocutaneo
- infiammazione delle articolazioni; protrusione discale; spasmi muscolari
- dolore al fegato, infiammazione della colecisti
- riduzione della secrezione di ormoni prodotti dai surreni; infiammazione dell'ipofisi, situata alla base del cervello; infiammazione della tiroide
- accumulo di liquido intorno al cuore; infiammazione del muscolo cardiaco; danno al muscolo cardiaco
- sanguinamento del tumore, rottura del tumore
- edema genitale, edema dello scroto
- infiammazione dell'occhio (che causa dolore e arrossamento dell'occhio), problemi con la coordinazione dei movimenti oculari; gonfiore del nervo ottico
- reazione allergica

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)

- presenza di gas nella parete intestinale, perdita della sensibilità in bocca, gonfiore o alterazione del colore della lingua
- infiammazione degli strati che rivestono i polmoni; aumento della quantità di espettorato
- ispessimento delle corde vocali
- diverticolite
- infiammazione della pelle (pelle ispessita, a volte squamosa; prurito o desquamazione cronica; dolore alla pelle)
- infiammazione dei muscoli, che può includere dolore o debolezza muscolare (miosite) e che potrebbe essere associata a un'eruzione cutanea (dermatomiosite)
- infiammazione del grasso sottocutaneo, lividi sulla pelle
- iperattività delle paratiroidi; ridotta attività dell'ipofisi
- paralisi degli arti, disturbo dell'attenzione
- rigonfiamento dell'aorta
- mestruazioni anormali
- perdite vaginali oppure prurito o dolore alla pelle al di fuori della vagina
- perdita dell'udito; mancanza di equilibrio
- gonfiore, prurito delle palpebre; ipermetropia
- infezione (riacutizzazione dell'epatite B)

Se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati sopra, contatti immediatamente i Suoi operatori sanitari.

Alterazioni dei risultati degli esami

LOQTORZI da solo o in associazione può causare alterazioni dei risultati degli esami condotti dal medico, che includono:

- esami della funzionalità epatica anormali (compreso aumento delle quantità degli enzimi epatici aspartato aminotransferasi, alanina aminotransferasi, gamma-glutamilttransferasi o fosfatasi alcalina nel sangue);
- esami della funzionalità renale anormali (aumento delle quantità di creatinina e altri prodotti di scarto, acido urico, urea nel sangue; aumento del numero di cellule o della quantità di proteine nelle urine, aumento anormale dei prodotti di scarto nelle urine);
- aumento del livello dell'enzima che scompone i grassi e dell'enzima che scompone l'amido;
- riduzione della quantità di potassio, calcio, sodio, magnesio, cloruro, fosfato e proteine nel sangue;
- riduzione della quantità di calcio, potassio, magnesio, sodio o fosfato nel sangue;
- aumento del livello degli enzimi muscolari nel sangue;
- esami della funzionalità tiroidea anormali; anticorpi anti-tiroidei positivi; aumento di peso;
- lipidi e proteine nel sangue anormali;
- alterazioni dell'equilibrio acido-base nel sangue;
- riduzione di più di un tipo di cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi, piastrine);
- aumento dei globuli bianchi, dei neutrofili; conta eosinofila anormale, conta delle piastrine aumentata;
- aumento o riduzione dei livelli di ormoni prodotti dalle ghiandole endocrine nel sangue;
- esame cardiaco anormale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare LOQTORZI

LOQTORZI sarà somministrato in ospedale o in una clinica e gli operatori sanitari saranno responsabili della sua conservazione.

Se le viene consegnata una scatola di LOQTORZI, segua queste istruzioni per la conservazione:

- Tenga questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2-8 °C). Non congelare. Conservare nella scatola originale al riparo dalla luce.
- Dopo la diluizione, se la soluzione diluita non viene utilizzata immediatamente, può essere conservata a temperatura ambiente (da 20°C a 25 °C) per un massimo di 8 ore oppure ad una temperatura compresa tra 2-8 °C per un massimo di 24 ore dal momento della diluizione alla fine della somministrazione. Questi periodi comprendono il tempo che intercorre tra la diluizione e il termine della somministrazione.
- Non usi questo medicinale se contiene particelle visibili.
- Non conservi il medicinale non utilizzato per riutilizzarlo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene LOQTORZI

- Il principio attivo è toripalimab.

Un flaconcino da 6 mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 240 mg di toripalimab.

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 40 mg di toripalimab.

- Gli altri componenti sono acido citrico monoidrato, mannitolo, polisorbato 80, sodio cloruro, sodio citrato diidrato (paragrafo 2 “LOQTORZI contiene sodio”) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell’aspetto di LOQTORZI e contenuto della confezione

LOQTORZI si presenta come una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla, praticamente priva di particelle visibili.

È disponibile in scatole contenenti un flaconcino in vetro, contenente 6 mL di concentrato per soluzione per infusione.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Deutschland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Nederland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Eesti

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

Norge

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tlf: +353 89 942 9116

Ελλάδα

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

Österreich

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

España

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

Polska

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 30 14 40 00

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Slovenija

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

Ísland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Sími: +353 89 942 9116

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Topalliance Biosciences Europe Limited
Τηλ: +353 89 942 9116

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 35 22 00

Latvija

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Preparazione

- Ispezionare visivamente la soluzione per escludere la presenza di particelle e alterazioni del colore. La soluzione è da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla. Gettare il flaconcino se si notano particelle visibili.
- Diluire LOQTORZI prima della somministrazione endovenosa.
- Prelevare il volume necessario di LOQTORZI e iniettarlo lentamente in una sacca per infusione da 100 mL contenente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente la sacca. Non agitare. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 1 mg/mL e 3 mg/mL.

Somministrazione

- Somministrare la soluzione diluita per via endovenosa mediante una pompa per infusione con filtro in linea sterile (dimensione dei pori di 0,2 micron o 0,22 micron).
- Prima infusione: somministrare nell'arco di almeno 60 minuti.
- Infusioni successive: se durante la prima infusione non si sono verificate reazioni correlate all'infusione, le infusioni successive possono essere somministrate nell'arco di 30 minuti.
- Non somministrare in concomitanza con altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.
- Quando viene somministrato lo stesso giorno della chemioterapia, LOQTORZI deve essere somministrato prima di quest'ultima.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.