

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyrių.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LOQTORZI 240 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename koncentrato infuziniam tirpalui flakone yra 240 mg toripalimabo.

Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 40 mg toripalimabo.

Toripalimabas yra humanizuotas imunoglobulinų G4 (IgG4) klasės monokloninis antikūnas (mAb), pagamintas kininių žiurkėnukų patelių kiaušidžių ląstelėse, rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename 6 ml flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio ir 1,2 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas be matomų dalelių. Tirpalo pH yra 5,5–6,5, osmolališkumas – 260–340 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

LOQTORZI derinys su cisplatina ir gemcitabinu skirtas pirmosios eilės gydymui suaugusiems pacientams, sergantiems atsinaujinančia, chirurginiam ar spinduliniam gydymui nepasiduodančia arba metastazavusia nosiaryklės karcinoma.

LOQTORZI derinys su cisplatina ir paklitakseliu skirtas pirmosios eilės gydymui suaugusiems pacientams, sergantiems nerezekuotina, vietškai išplitusia, atsinaujinančia arba metastazavusia stemplės plokščiųjų ląstelių karcinoma.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojai, turintys vėžio gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojamas LOQTORZI dozavimo režimas yra 240 mg kas 3 savaites kaip intraveninė infuzija, kai pirmoji infuzija sulašinama per 60 minučių. Jei per pirmąją infuziją nepasireiškia jokių reikšmingų su infuzija susijusių reakcijų, kitas infuzijas galima sulašinti per 30 minučių.

Gydymą reikia tęsti iki ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo arba ne ilgiau kaip 24 mėnesius.

Dozės modifikacijos

Rekomenduojamos modifikacijos, skirtos nepageidaujamam poveikiui kontroliuoti, nurodytos 1 lentelėje.

Preparato charakteristikų santraukoje (PCS) nurodyti kiti vaistiniai preparatai, kuriuos galima vartoti kartu su LOQTORZI.

1 lent. Rekomenduojamos LOQTORZI dozės modifikacijos

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ¹	Gydymo modifikacija
Su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos reakcijos		
Pneumonitas	2 laipsnio	Pertraukti ²
	3 arba 4 laipsnio	Visiškai nutraukti
Viduriavimas / kolitas	2 arba 3 laipsnio	Pertraukti ²
	4 laipsnio	Visiškai nutraukti
Hepatitis	Aspartato aminotransferazės (AST)/alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas viršutinę normos ribą (VNR) viršija daugiau nei 3 kartus ir iki 5 kartų arba Bendro bilirubino koncentracijos VNR viršija daugiau nei 1,5 karto ir iki 3 kartų	Pertraukti ²
	AST arba ALT aktyvumas viršija VNR daugiau nei 5 kartus arba Bendro bilirubino koncentracija viršija VNR daugiau nei 3 kartus	Visiškai nutraukti
Endokrinopatijos	2–4 laipsnio antinksčių nepakankamumas arba hipofizitas	Pertraukti, kol taikant pakaitinę hormonų terapiją bus pasiekta kliniškai stabili būklė ²
	3 arba 4 laipsnio hipertiroidizmas arba tiroiditas	Pertraukti, kol taikant atitinkamą medicininį gydymą bus pasiekta kliniškai stabili būklė
	3–4 laipsnio cukrinis diabetas	Pertraukti, kol taikant antihiperglikeminį gydymą (insuliną) bus pasiekta kliniškai stabili būklė
	1–4 laipsnio hipotirodizmas	Kontroliuoti skiriant pakaitinę hormonų terapiją, nepertraukiant toripalimabo vartojimo
Nefritas su inkstų funkcijos sutrikimu	2–3 laipsnio padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Pertraukti ²
	4 laipsnio padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Visiškai nutraukti
Eksfoliacinės dermatologinės būklės	Įtariamasis Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas (SJS), toksinė	Pertraukti ²

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ¹	Gydymo modifikacija
Su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos reakcijos		
	epidermio nekrolizė (TEN) arba vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)	
	Patvirtintas SJS, TEN arba DRESS	Visiškai nutraukti
Miokarditas	2, 3 arba 4 laipsnio	Visiškai nutraukti
Miozitas	2–3 laipsnio	Pertraukti arba visiškai nutraukti įvertinus sunkumą ²
	4 laipsnio	Visiškai nutraukti
Kitos nepageidaujamos reakcijos (įskaitant, be kita ko, neurologinį toksiškumą, pankreatitą, iritą, uveitą, su imuniniu atsaku susijusį cistitą ir su imuniniu atsaku susijusį uždegiminį artritą)	2–3 laipsnio	Pertraukti arba visiškai nutraukti įvertinus tipą ir sunkumą ²
	4 laipsnio	Visiškai nutraukti
Su infuzija susijusios reakcijos		
Su infuzija susijusios reakcijos	1 arba 2 laipsnio	Pertraukti arba sulėtinti infuziją
	3 arba 4 laipsnio	Sustabdyti infuziją. Visiškai nutraukti

¹ Remiantis Nacionalinio vėžio instituto (NCI) Bendrosios nepageidaujamų įvykių terminologijos kriterijų (CTCAE) 5.0 versija

² Tęsti LOQTORZI vartojimą pacientams, kuriems palaipsniui nutraukus gydymą kortikosteroidais simptomų sunkumas sumažėja iki 0–1 laipsnio. Visiškai nutraukti vartojimą, jeigu per 12 savaičių nuo steroidų vartojimo pradžios simptomai nepalengvėja iki ne aukštesnio nei 1 laipsnio arba jeigu per 12 savaičių nuo steroidų vartojimo pradžios nepavyksta sumažinti prednizono dozės iki 10 mg per dieną arba mažesnės (arba kitos atitinkamos dozės), arba jei endokrinopatijų negalima kliniškai stabilizuoti taikant pakaitinę hormonų terapiją.

Paciento kortelė

Visi LOQTORZI skiriantys specialistai turi informuoti pacientus apie paciento kortelę, kurioje nurodyta, ką daryti pasireiškus bet kokiems su imuniniu atsaku susijusių nepageidaujamų reakcijų simptomams. Gydytojai duos paciento kortelę kiekvienam pacientui.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų arba vyresniems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie dozavimo rekomendacijas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nepakanka (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie dozavimo rekomendacijas pacientams, kuriems yra vidutinis arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

LOQTORZI saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų nenustatyti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

LOQTORZI yra skirtas vartoti į veną ir turi būti vartojamas infuzuojant. Pirmoji infuzija turi būti suleista per 60 minučių, naudojant infuzinę pompą, per infuzinę sistemą su filtru (akutės dydis – 0,2 mikrono arba 0,22 mikrono). Jei per pirmąją infuziją nepasireiškia jokių su infuzija susijusių reakcijų, kitas infuzijas galima atlikti per 30 minučių.

Ta pačia intravenine linija negalima kartu vartoti kitų vaistinių preparatų.

Jeigu skiriamas tą pačią dieną kaip chemoterapija, LOQTORZI turi būti suleistas prieš chemoterapijos procedūrą.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcijos pateiktos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos reakcijos

Su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti sunkios arba mirtinos, gali pasireikšti pacientams, gydytiems antikūnais, blokuojančiais programuotos ląstelių žūties 1 baltymo / programuotos ląstelių žūties 1 ligando (PD-1 / PD-L1) signalo kelią, įskaitant toripalimabą. Nors su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos reakcijos paprastai pasireiškia gydymo PD-1 / PD-L1 blokuojančiais antikūnais metu, simptomai gali pasireikšti ir gydymą nutraukus. Su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti bet kuriame organe arba audinyje ir vienu metu gali paveikti kelias organizmo sistemas. Šiame skyriuje pateiktame su imuniniu atsaku susijusių nepageidaujamų reakcijų sąrašė išvardytos ne visos galimos sunkios ir mirtinos su imuniniu atsaku susijusios reakcijos.

Saugiam PD-1 / PD-L1 blokuojančių antikūnų naudojimui užtikrinti labai svarbus ankstyvas su imuniniu atsaku susijusių nepageidaujamų reakcijų atpažinimas ir kontrolė. Būtina atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia su imuniniu atsaku susijusių nepageidaujamų reakcijų simptomų ir požymių. Prieš pradėdant gydymą ir periodiškai gydymo metu turi būti atliekami biocheminiai tyrimai, įskaitant kepenų fermentų, kreatinino ir skydliaukės funkcijos tyrimus. Įtarus su imuniniu atsaku susijusias nepageidaujamas reakcijas, būtina atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus kitų priežasčių, įskaitant infekciją, galimybei atmesti. Reikia nedelsiant pradėti medicininį gydymą, įskaitant specialisto konsultaciją, jei to reikia.

Toripalimabo vartojimą reikia pertraukti arba visiškai nutraukti, įvertinus nepageidautinos reakcijos tipą ir sunkumą (žr. 4.2 skyrių). Jeigu gydymą toripalimabu reikia pertraukti arba visiškai nutraukti, skirkite gydymą sisteminio poveikio kortikosteroidais (1–2 mg/kg/d. prednizono arba jo ekvivalento), kol būklė pagerės iki 1 arba žemesnio laipsnio. Įtarus miokarditą pradėkite gydymą didelėmis steroidų dozėmis (pvz., 1 g/d. metilprednizolono į veną 3–5 dienas). Būklei pagerėjus iki 1 arba žemesnio laipsnio, reikia pradėti atpratimą nuo kortikosteroidų. Pacientams, kurių su imuniniu atsaku susijusių nepageidaujamų reakcijų nepavyksta kontroliuoti kortikosteroidais, galima skirti kitų sisteminio poveikio imunosupresantų. Esant poreikiui, endokrinopatijoms gydyti galima skirti pakaitinę hormonų terapiją.

Gydymą toripalimabu vėl galima pradėti praėjus 12 savaičių po paskutinės toripalimabo dozės, jeigu būklė po nepageidaujamos reakcijos pagerėjo iki ≤ 1 laipsnio, o kortikosteroidų dozė buvo sumažinta iki ≤ 10 mg prednizono arba jo ekvivalento per dieną.

Gydymą toripalimabu reikia visiškai nutraukti atsinaujinus bet kokiai 3 laipsnio su imuniniu atsaku susijusiai nepageidaujamai reakcijai, taip pat pasireiškus toksiškumui dėl bet kokios 4 laipsnio su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos reakcijos, išskyrus endokrinopatijas, kontroliuojamas pakaitine hormonų terapija (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Toksiškumo, susijusio su nepageidaujamomis reakcijomis, kurioms nebūtinai reikalingas gydymas sisteminio poveikio steroidais (pvz., endokrinopatijos ir odos reakcijos), kontroliavimo rekomendacijos aptariamos toliau.

Stebėjimo tyrimų duomenys rodo, kad pacientams, kurie jau serga autoimuninėmis ligomis (AIL), paskyrus gydymą imuninės sistemos patikros inhibitoriumi (angl. *immune-checkpoint inhibitor*) gali padidėti imuninių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizika, lyginant su rizika pacientams, kurie neserga AIL. Be to, buvo nustatyta dažnų gretutinės AIL paūmėjimo atvejų, tačiau dauguma jų buvo nesunkūs ir suvaldomi.

Su imuniniu atsaku susijęs pneumonitas

Toripalimabas gali sukelti su imuniniu atsaku susijusį pneumonitą (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia pneumonito požymių ir simptomų. Įtariamą pneumonitą reikia patvirtinti radiografiniais tyrimais ir atmesti kitų priežasčių galimybę. Pacientų būklę reikia kontroliuoti koreguojant gydymą toripalimabu ir pagal klinikines indikacijas skiriant kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių ir gydymo kortikosteroidais instrukcijas 4.4 skyriuje).

Su imuniniu atsaku susijęs kolitas

Toripalimabas gali sukelti su imuniniu atsaku susijusį kolitą, kuris gali pasireikšti viduriavimu (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia kolito požymių ir simptomų, o juos kontroliuoti koreguojant gydymą toripalimabu ir pagal klinikines indikacijas skiriant vaistinių preparatų nuo viduriavimo ir kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių ir gydymo kortikosteroidais instrukcijas 4.4 skyriuje). Kolito, kurio nepavyksta kontroliuoti kortikosteroidais, atveju pakartokite laboratorinius tyrimus dėl infekcijų, kad atmestumėte kitų priežasčių galimybę. Buvo gauta pranešimų apie citomegaloviruso (CMV) infekciją ar jos atsinaujinimą pacientams, gydytiems PD-1 / PD-L1 blokuojančiais antikūnais, kuriems yra su imuniniu atsaku susijęs kolitas, nepasiduodantis gydymui kortikosteroidais.

Hepatotoksiškumas ir su imuniniu atsaku susijęs hepatitas

Toripalimabas gali sukelti su imuniniu atsaku susijusį hepatitą (žr. 4.8 skyrių). Būtina periodiškai ir vadovaujantis klinikinio įvertinimo indikacijomis stebėti, ar pacientams nepasireiškia kepenų funkcijos pakitimų. Pacientų būklę reikia kontroliuoti koreguojant gydymą toripalimabu (žr. 4.2 skyrių) ir pagal klinikines indikacijas skiriant kortikosteroidų (žr. gydymo kortikosteroidais instrukcijas 4.4 skyriuje).

Su imuniniu atsaku susijusios endokrinopatijos

Antinksčių nepakankamumas

Toripalimabas gali sukelti pirminį arba antrinį antinksčių nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia antinksčių nepakankamumo klinikinį požymių ir simptomų. Esant 2–4 laipsnio antinksčių nepakankamumui, toripalimabo vartojimą reikia pertraukti, kol paciento būklė taps kliniškai stabili skiriant fiziologinę pakaitinę hormonų terapiją (žr. 4.2 skyrių).

Hipofizitas

Toripalimabas gali sukelti su imuniniu atsaku susijusį hipofizitą (žr. 4.8 skyrių). Hipofizitas gali pasireikšti ūminiais simptomais, siejamais su masės efektais, tokiais kaip galvos skausmas, fotofobija arba akipločio defektai. Hipofizitas gali sukelti hipopituitarizmą. Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia hipofizito požymių ir simptomų. Esant 2–4 laipsnio hipofizitui, toripalimabo vartojimą

reikia pertraukti, kol paciento būklė taps kliniškai stabili skiriant fiziologinę pakaitinę hormonų terapiją (žr. 4.2 skyrių).

Skydliaukės sutrikimai

Toripalimabas gali sukelti su imuniniu atsaku susijusių skydliaukės sutrikimų (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia skydliaukės sutrikimo požymių ir simptomų prieš gydymą ir periodiškai jo metu, taip pat remiantis klinikinio įvertinimo indikacijomis.

Hipotiroidizmą galima kontroliuoti skiriant pakaitinę hormonų terapiją, nepertraukiant toripalimabo vartojimo ir neskiriant kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių). Tiroiditas gali pasireikšti tiek kartu su skydliaukės funkcijos sutrikimu, tiek be jo. Tiroidito ir hipertiroidizmo gydymas yra simptominis, įskaitant skydliaukės veiklos slopinimą ir (arba) gydymą kortikosteroidais ūminio tiroidito atvejais. Toripalimabo vartojimą reikia pertraukti esant ≥ 3 laipsnio tiroiditui arba hipertiroidizmui, kol būklė bus kontroliuojama vaistiniais preparatais ir taps kliniškai stabili. Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia hipotiroidizmas, kuris gali prasidėti po hipertiroidizmo arba tiroidito. Būtina stebėti skydliaukės funkciją ir hormonų koncentraciją, siekiant užtikrinti tinkamą pakaitinę hormonų terapiją.

I tipo cukrinis diabetas, kuris gali pasireikšti kartu su diabetine ketoacidoze

Toripalimabas gali sukelti su imuniniu atsaku susijusį I tipo cukrinį diabetą (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia hiperglikemijos arba kitų diabeto požymių ir simptomų. I tipo cukrinį diabetą pagal klinikines indikacijas reikia gydyti insulinu, o toripalimabo vartojimą reikia pertraukti pacientams, kuriems yra ≥ 3 laipsnio hiperglikemija. Gydymą toripalimabu galima tęsti, kai diabetas kontroliuojamas vaistiniais preparatais, įskaitant gydymą insulinu, o paciento būklė kliniškai stabili (žr. 4.2 skyrių).

Su imuniniu atsaku susijęs nefritas

Toripalimabas gali sukelti su imuniniu atsaku susijusį nefritą (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia inkstų funkcijos pakitimų, ir atmesti kitas inkstų funkcijos sutrikimo priežastis. Gydymą toripalimabu reikia modifikuoti (žr. 4.2 skyrių) ir pagal klinikines indikacijas skirti kortikosteroidų (gydymo kortikosteroidais instrukcijas žr. 4.4 skyriuje).

Su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos odos reakcijos

Toripalimabas gali sukelti su imuniniu atsaku susijusį išbėrimą arba dermatitą (žr. 4.8 skyrių). Buvo gauta pranešimų apie pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas PD-1 / PD-L1 blokuojančiais antikūnais, pasireiškusį eksfoliacinį dermatitą, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, vaistinių preparatų sukeltą išbėrimą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais bei toksinę epidermio nekrolizę. Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia nepageidaujamų odos reakcijų, o jas kontroliuoti modifikuojant gydymą toripalimabu (žr. 4.2 skyrių) ir pagal klinikines indikacijas skiriant kortikosteroidų (gydymo kortikosteroidais instrukcijas žr. 4.4 skyriuje).

Su imuniniu atsaku susijęs miokarditas

Toripalimabas gali sukelti su imuniniu atsaku susijusį miokarditą (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia miokardito požymių ir simptomų. Įtarus miokarditą, būtinas neatidėliotinas gydymas didelėmis steroidų dozėmis ir neatidėliotina kardiologo konsultacija diagnostiniams tyrimams atlikti, vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis rekomendacijomis. Pacientų būklę reikia kontroliuoti koreguojant gydymą toripalimabu (žr. 4.2 skyrių) ir pagal klinikines indikacijas skiriant kortikosteroidų (gydymo kortikosteroidais instrukcijas žr. 4.4 skyriuje). Jei būklė nepagerėja per 48 valandas nuo gydymo kortikosteroidais pradžios, svarstykite papildomą gydymą imunosupresantais.

Su imuniniu atsaku susijęs miozitas

Toripalimabas gali sukelti su imuniniu atsaku susijusį miozitą (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia miozito požymių ir simptomų. Įtarus miozitą, reikia stebėti aldolazės ir kreatinkinazės lygį ir, vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis rekomendacijomis, svarstyti galimybę atlikti diagnostinius laboratorinius tyrimus. Pacientų būklę reikia kontroliuoti koreguojant gydymą toripalimabu (žr. 4.2 skyrių) ir pagal klinikines indikacijas skiriant kortikosteroidų (gydymo kortikosteroidais instrukcijas žr. 4.4 skyriuje).

Kitos su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos reakcijos

Dėl toripalimabo veikimo mechanizmo galimos ir kitos su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant sunkias reakcijas (tokias kaip encefalitas, demielinizuojanti neuropatija, įskaitant Gijeno-Barė (*Guillain Barré*) sindromą, miasteninis sindromas, sarkoidozė, vaskulitas, rabdomiolizė). Mažiau nei 1 % pacientų, gydytų toripalimabu, klinikiniuose tyrimuose pasireiškė tokios kliniškai reikšmingos su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos reakcijos kaip pankreatitas, iritas, uveitas, su imuniniu atsaku susijęs uždegiminis artritas ir su imuniniu atsaku susijęs cistitas. Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia su imuniniu atsaku susijusių nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, o jas kontroliuoti koreguojant gydymą toripalimabu (žr. 4.2 skyrių) ir pagal klinikines indikacijas skiriant kortikosteroidų (gydymo kortikosteroidais instrukcijas žr. 4.4 skyriuje).

Su transplantacija susijusios nepageidaujamos reakcijos

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo gauta pranešimų apie tai, kad pacientų, gydytų PD-1 inhibitoriais, organizmas atmetė pilnavidurių organų transplantatus. Dėl gydymo toripalimabu pilnavidurių organų transplantatų atmetimo rizika recipiento organizme gali padidėti. Tokiems pacientams reikia įvertinti ir įvertinti gydymo toripalimabu naudą ir galimo organų atmetimo riziką.

Mirtinos ir kitos rimtos komplikacijos gali pasireikšti pacientams, kuriems prieš gydymą PD-1 / PD-L1 blokuojančiu antikūnu arba po jo atlikta alogeninė kamieninių kraujo ląstelių transplantacija (KKLT). Galimos su transplantacija susijusios komplikacijos, tokios kaip labai ūmi transplantato reakcijos į recipientą liga (TRRL), ūminė TRRL, kepenų venų okliuzinė liga, pasireiškianti po sumažinto intensyvumo kondicionavimo, ir gydymo steroidais reikalaujantis karščiavimo sindromas be nustatytos infekcinės priežasties. Šios komplikacijos gali pasireikšti nepaisant intervencinės terapijos tarp PD-1 / PD-L1 blokados ir alogeninės KKLT. Atidžiai stebėkite, ar pacientui nepasireiškia su transplantatu susijusių komplikacijų požymių, ir nedelsdami imkitės intervencijos. Įvertinkite gydymo PD-1 / PD-L1 blokuojančiu antikūnu prieš arba po alogeninės KKLT naudos ir rizikos santykį.

Su infuzija susijusios reakcijos

Toripalimabas gali sukelti sunkių su infuzija susijusių reakcijų, kurios gali būti pavojingos gyvybei (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia su infuzija susijusių reakcijų požymių ir simptomų. Pacientų būklę reikia kontroliuoti koreguojant gydymą toripalimabu ir pagal klinikines indikacijas skiriant papildomą priežiūrą (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia su infuzija susijusių reakcijų, galima svarstyti premedikaciją antipiretikais ir antihistamininiais vaistiniais preparatais, siekiant sumažinti galimų reakcijų į infuziją riziką.

I klinikinius tyrimus neįtraukti pacientai

Pacientai, kurie serga aktyviomis infekcijomis (aktyvia tuberkulioze, hepatitu B arba C, arba ŽIV infekcija), yra susilpnėjusios imuninės sistemos (vartojami sisteminiai kortikosteroidai >10 mg per dieną prednizono ekvivalentai per 2 savaites nuo atsitiktinės atrankos), serga aktyviomis, sisteminėmis autoimuninėmis ligomis (išskyrus kontroliuojamą hipotirodizmą arba cukrinį diabetą), kuriems yra aktyvios arba negydomos centrinės nervų sistemos metastazės, nustatyta ECOG funkcinė būklė (FB) ≥2 arba kurie praeityje yra sirgę intersticine plaučių liga, toripalimabo klinikiniuose tyrimuose neįtraukti. Informacijos apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba vidutinis ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka (žr. 5.2 skyrių).

Nesant duomenų, šių populiacijų pacientams toripalimabo turi būti skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus potencialų individualų naudos ir rizikos santykį.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaisto 6 ml flakone yra 1,2 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Kadangi toripalimabas iš kraujotakos pašalinamas per katabolizmą, metabolinės vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos nesitikima. Toripalimabas nėra citochromo P450 arba veikliosios medžiagos transporterių substratas. Toripalimabas nėra citokinas, todėl menkai tikėtina, kad galėtų veikti kaip citokino moduliatorius. Farmakokinetinė (FK) toripalimabo sąveika su mažos molekulinės masės veikliosiomis medžiagomis taip pat nėra tikėtina. Sąveikos, atsirandančios dėl antikūnų nespecifinio klirenso lizosominio skaidymo keliu, įrodymų nėra.

Dėl galimos nepalankios įtakos toripalimabo farmakodinaminiam poveikiui ir veiksmingumui, prieš pradedant gydyti toripalimabu nerekomenduojama vartoti sisteminio poveikio kortikosteroidų ir imunosupresantų. Vis dėlto, sisteminio poveikio kortikosteroidų ir kitų imunosupresantų galima skirti imunitetui nepageidaujamoms reakcijoms, pasireiškusioms gydant toripalimabu, šalinti (žr. 4.4 skyrių). Kai toripalimabas vartojamas su chemoterapija, kaip antiemetinė profilaktika ir (arba) siekiant palengvinti su chemoterapija susijusias nepageidaujamas reakcijas gali būti skiriama premedikacija kortikosteroidais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir kontracepcija

Vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo toripalimabu metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės toripalimabo dozės.

Nėštumas

Duomenų apie toripalimabo vartojimą nėštumo metu nėra. Toripalimabo tyrimų su gyvūnais nėra atlikta, tačiau su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad PD-1 / PD-L1 signalo kelio slopinimas gali sukelti didesnę imuninės kilmės besivystančio vaisiaus atmetimo riziką ir vaisiaus žūtį (žr. 5.3 skyrių). Yra žinoma, kad žmogaus imunoglobulinas G4 (IgG4) prasiskverbia pro placentą, todėl toripalimabas potencialiai gali būti perduotas iš motinos besivystančiam vaisiui. Toripalimabo nėštumo metu arba vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingo kontracepcijos metodo, vartoti negalima, nebent klinikinė nauda nusveria galimą riziką.

Žindymas

Nežinoma, ar toripalimabo patenka į motinos pieną. Žinoma, kad antikūnai (įskaitant IgG4) patenka į motinos pieną, todėl negalima atmesti rizikos žindomam naujagimiui ar kūdikiui tikimybės. Įvertinus maitinimo krūtimi naudą vaikui ir gydymo naudą motinai būtina nuspręsti, ar nutraukti maitinimą krūtimi, arba nutraukti ar susilaikyti nuo gydymo toripalimabu.

Motinai nusprendus gydytis toripalimabu, jai būtina nurodyti nebemaitinti krūtimi, kol vartojamas toripalimabas ir dar bent 4 mėnesius po paskutinės toripalimabo dozės.

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti toripalimabo poveikį vaisingumui, nebuvo atlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Toripalimabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Kai kuriems pacientams pavartojus toripalimabo pasireiškė svaigulys ir nuovargis (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Toripalimabo derinys su chemoterapija platinos pagrindu (žr. 4.2 skyrių)

Toripalimabo derinio su chemoterapija platinos pagrindu saugumas buvo įvertintas 403 pacientams, sergantiems nosiaryklės karcinoma (NRK) arba stemplės plokščiųjų ląstelių karcinoma (SPLK) ir vartojusiems 240 mg toripalimabo kas 3 savaites JUPITER-02 arba JUPITER-06 tyrime. Šių pacientų

gydymo trukmės mediana buvo 6,5 mėnesio (intervalas nuo 1 dienos iki 2,1 metų). Toliau ir 2 lentelėje nurodytas dažnis paremtas duomenimis apie visas praneštas nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą, neatsižvelgiant į tyrėjo įvertintą priežastingumą. Šioje pacientų populiacijoje dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (44,9%), leukopenija (41,7%), neutropenija (39,0%), trombocitopenija (30,3%), pykinimas (29,8%), vėmimas (27,3%), sumažėjęs apetitas (23,8%), išbėrimas (23,8%), nuovargis (23,6%), normos neatitinkantys kepenų funkcijos tyrimų rezultatai (22,3%), hipotirodizmas (18,4%), vidurių užkietėjimas (16,6%), neuropatija (15,1%), kolitas (14,1%), karščiavimas (13,6%), kosulys (11,4%), niežėjimas (11,4%), sumažėjęs inkstų kreatinino klirensas (11,2%) ir hiponatremija (10,2%). 3–5 laipsnio nepageidaujamų reakcijų dažnis NRK sergantiems pacientams, gydomiems toripalimabo kombinacine terapija buvo 81,5%, gydomiems tik chemoterapija – 83,9%; SPLK sergantiems pacientams, gydomiems toripalimabo kombinacine terapija buvo 24,9%, gydomiems tik chemoterapija – 13,6%.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, stebėtos toripalimabo kaip monoterapijos arba kaip derinio su chemoterapija klinikiniuose tyrimuose. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnos (≥ 1 iš 10); dažnos (nuo ≥ 1 iš 100 iki < 1 iš 100); nedažnos (nuo ≥ 1 iš 1 000 iki < 1 iš 100); retos (nuo ≥ 1 iš 10 000 iki < 1 iš 1 000); labai retos (< 1 iš 10 000); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Visose dažnių grupėse nepageidaujamos reakcijos išvardytos jų sunkumo mažėjimo tvarka.

2 lentelėje nurodytos tik su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą. Klinikiniuose tyrimuose stebėtų nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas nepageidaujamų reiškinių dėl visų priežasčių dažniu, t. y. dalis nepageidaujamos reakcijos reiškinių galėjo pasireikšti ne dėl vaistinio preparato, o dėl kitų priežasčių, tokių kaip liga, kiti vaistiniai preparatai arba nesusijusios priežastys. Klinikinių tyrimų metu stebėtos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį.

Saugumo duomenys paremti informacija apie 1 514 toripalimabu gydytų pacientų (iš kurių 1 000 buvo gydyti toripalimabo monoterapija, o 514 – toripalimabo deriniu su chemoterapija), kai vidutinė toripalimabo vartojimo trukmė buvo 7,0 mėnesiai (intervalas nuo 0,03 iki 35,9 mėnesio), o vartojimo trukmės mediana buvo 3,7 mėnesio (interkvartilinis intervalas 8,7 mėnesio) penkiolikoje I, II ir III fazės klinikinių tyrimų. Informacija apie pagrindinių klinikinių tyrimų dalyvių demografinius duomenis ir charakteristikas gydymo pradžioje pateikiama 5.1 skyriuje.

Kai toripalimabas skiriamas kaip derinys su chemoterapija, prieš pradėdami gydymą susipažinkite su atitinkamos kombinuotosios terapijos komponentų PCS.

2 lent. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios toripalimabu gydytiems pacientams

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnos	viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Dažnos	pneumonija, šlapimo takų infekcija, infekcija (nenurodyta vieta arba patogenas), ausų infekcijos ¹ , dantų ir burnos minkštųjų audinių infekcijos ² , paprastosios pūslelinės / juostinės pūslelinės infekcija
Nedažnos	akies junginės uždegimas, dantenų uždegimas, odos ir poodinių audinių infekcijos ³ , odos infekcijos, bakteriemija, kojų pirštų infekcija, nagų paronichija / dermatofitozė, osteomielitas, plaučių tuberkuliozė
Retos	divertikulitas, hepatito B atsinaujinimas, raumenų abscesas, urosepsis
Gerybinės, piktybinės ir nespecifiniai navikai (įskaitant cistas ir polipus)	
Dažnos	naviko skausmas
Nedažnos	kraujavimas iš naviko; naviko trūkimas
Retos	mielodisplazijos sindromas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnos	anemija, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija
Dažnos	leukocitozė, neutrofilija, limfopenija
Nedažnos	koagulopatija, kaulų čiulpų nepakankamumas, mielosupresija

Retos	ezinopenija, pancitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažnos	padidėjęs jautrumas / seruminė liga
Endokrininės sistemos sutrikimai	
Labai dažnos	hipotiroidizmas
Dažnos	hipertiroidizmas
Nedažnos	tiroiditas, antinksčių nepakankamumas / kortizolio koncentracijos sumažėjimas, skydliaukės sutrikimas (įskaitant hipotiroidizmą ir hipertiroidizmą), hipofizitas / tuščiojo turkiabalnio sindromas
Retos	hiperparatiroidizmas, hipopituitarizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnos	sumažėjęs apetitas, hiponatremija, svorio sumažėjimas, hipoproteinemija, hiperglikemija, hipokalemija, hiperurikemija / podagra
Dažnos	hipochloremija, hipomagnezemija, hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperkalemija, hiperkalcemija, hipoglikemija, dehidratacija
Nedažnos	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, hiperfosfatemija, hipernatremija, rūgštingumo sutrikimas ⁴ , cukrinis diabetas, mitybos nepakankamumas, hipovolemija
Retos	hipolipidemija
Psichiatriniai sutrikimai	
Dažnos	mieguistumas / nemiga
Nedažnos	depresija / disforija, nerimas
Retos	psichikos sutrikimas, nervinis tikas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnos	neuropatija ⁵
Dažnos	svaigulys, galvos skausmas, neurotoksiškumas, disgeuzija
Nedažnos	apsnūdymas, sinkopė, encefalopatija, epilepsija, tremoras, atminties sutrikimas, dizartrijs, nervų sistemos sutrikimas, kalbėjimo sutrikimas
Retos	dėmesio sutrikimas, intrakranijinis kraujavimas, paraplegija
Akių sutrikimai	
Dažnos	neryškus matymas
Nedažnos	akių uždegimas ⁶ , akių judėjimo sutrikimas, papiloedema
Retos	blefarochalazė, glaukomatociklinė krizė, toliaregystė, tinklainės kraujavimas
Ausies ir labirinto sutrikimai	
Dažnos	ausų sutrikimas ⁷
Nedažnos	galvos sukimasis (<i>vertigo</i>), kurtumas
Širdies sutrikimai	
Labai dažnos	aritmija ⁸
Nedažnos	perikardo efuzija, širdies nepakankamumas / širdies funkcijos sutrikimas, miokarditas / imuninis miokarditas, miokardo pažeidimas / miokardo išemija, diskomfortas širdies plote
Retos	aortos vožtuvo liga, širdies sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnos	hipertenzija, hipotenzija / ortostatinė hipotenzija, embolizmas ir trombozė
Nedažnos	flebitas
Retos	aortos aneurizma, nuoraudis
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnos	kosulys
Dažnos	dispnėja, pneumonitas / imuninės kilmės plaučių liga / intersticinė plaučių liga, viršutinių kvėpavimo takų sutrikimas ⁹ , hemoptozė, kraujavimas iš nosies, pleuros efuzija, žagsėjimas, disfonija, alerginis rinitas
Nedažnos	užgulta nosis, kvėpavimo nepakankamumas, bronchų spazmai, sinusų sutrikimas, aspiracinė pneumonija, padidėjęs skreplių kiekis, trachėjos ir stemplės fistulė
Retos	hidrotoraksas, pleuritas, balso stygų sustorėjimas
Virškinimo trakto sutrikimai	

Labai dažnos	pykinimas / dispepsija / raugėjimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas / sunkumas tuštinantis, kolitas / viduriavimas, pilvo skausmas
Dažnos	stomatitas, pilvo pūtimas / dujų kaupimasis, burnos sausumas, disfagija, dantų skausmas, virškinimo trakto kraujavimas, gastroezofaginio reflukso liga / hiperchlorhidrija
Nedažnos	žarnyno nepraeinamumas / dalinis nepraeinamumas, gastritas, gastroenteritas, stemplės nepraeinamumas, pankreatitas, proktalgija, skrandžio sutrikimas, skrandžio opa, virškinimo trakto sutrikimas, skrandžio padidėjimas, skrandžio fistulė, burnos hipoestezija
Retos	išmatų kamštis, stemplės opa, kasos sutrikimas, žarnyno pneumatozė, liežuvio patinimas, liežuvio spalvos pokyčiai
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	
Labai dažnos	hiperbilirubinemija / gelta
Dažnos	hepatitas ¹⁰ , padidėjusi bendra tulžies rūgščių koncentracija
Nedažnos	kepenų skausmas, cholecistitas, kepenų steatozė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnos	išbėrimas ¹¹ , niežėjimas
Dažnos	alopecija, vitiligo (baltmė), pigmentacijos sutrikimas
Nedažnos	naktinis prakaitavimas, odos sutrikimas, odos atsiskuoksnijavimas, hiperhidrozė, sausa oda, odos opa, plaukų spalvos pokyčiai, psoriazė, jautrumo šviesai reakcija, odos hiperpigmentacija
Retos	dermatomiozitas, leukoderma, neurodermatitas, onichomadezė, skausminga oda, panikulitas, pūslinė, senatvinė purpura, teleangiektazija
Skeleto raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnos	skeleto raumenų skausmas
Dažnos	raumenų silpnumas, artritas / sumažėjusi sąnarių judesių amplitudė / periartritas
Nedažnos	raumenų spazmai, tarpslankstelinio disko išvarža, miozitas
Retos	galūnės navikas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Labai dažnos	proteinurija, hematurija
Dažnos	inkstų pažeidimas / nefropatija
Nedažnos	polakiurija, hidronefrozė, pielktazė, šlapimtakio dilatacija
Retos	neinfekcinis cistitas, ureterektazija, imuninės kilmės inkstų sutrikimas
Reprodukcinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažnos	gerybinė prostatos hiperplazija, krūties skausmas, genitalijų edema, kapšelio edema
Retos	hipomenorėja, menoragija, menstruacijų sutrikimas, nereguliarios menstruacijos, prostatos kalcifikacija, vulvovaginalinis uždegimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnos	nuovargis, karščiavimas, skausmas ¹²
Dažnos	edema, gripą primenantis negalavimas, veido paburkimas, šaltkrėtis, akių sutrikimas ¹³
Nedažnos	veido skausmas, patinimas, jautrumas temperatūros pokyčiams, troškulys
Retos	reakcija suleidimo vietoje, hiperplazija, medicinos priemonės sukeltas skausmas, išskyros
Tyrimai	
Labai dažnos	normos neatitinkantys kepenų funkcijos rodikliai, normos neatitinkantys skydliaukės funkcijos rodikliai, padidėjusi arba sumažėjusi lipidų koncentracija, normos neatitinkantys šlapimo rodikliai ¹⁴

Dažnos	sumažėjęs inkstų kreatinino klirensas, sumažėjusi / padidėjusi kraujo kreatinfosfokinazės koncentracija, padidėjusi kraujo laktatdehidrogenazės koncentracija, padidėjusi amilazės koncentracija, normos neatitinkantis limfocitų / monocitų skaičius, padidėjęs kraujo šarminės fosfatazės aktyvumas, padidėjusi kraujo karbamido koncentracija kraujyje, padidėjęs svoris, padidėjusi lipazės koncentracija, normos neatitinkantys elektrokardiogramos rodmenys, padidėjusi C reaktyvaus baltymo koncentracija, teigiami slapto kraujavimo rodikliai, normos neatitinkantys širdies rodikliai ¹⁵
Nedažnos	padidėjęs trombocitų kiekis, teigiami antikūnų prieš skydliaukę tyrimo rezultatai, normos neatitinkantis eozinofilų skaičius, padidėjusi prolaktino koncentracija kraujyje, sumažėjusi testosterono koncentracija kraujyje, padidėjusi folikulus stimuliuojančio hormono koncentracija kraujyje, padidėjusi liuteinizuojančio hormono koncentracija kraujyje, sumažėjęs šlapimo kiekis
Sužalojimas, apsinuodijimas ir procedūrinės komplikacijos	
Nedažnos	su infuzija susijusi reakcija, sumušimas / raumenų trauma, šonkaulio lūžimas

Tolimesni terminai apibrėžia susijusių įvykių grupes, apibūdinančias medicininę būklę, o ne pavienį įvykį.

¹ Ausų infekcijos apima mastoiditą, miringitą ir vidurinės ausies uždegimą.

² Dantų ir burnos minkštųjų audinių infekcijos apima burnos kandidozę, perikoronitą ir periodontitą.

³ Odos ir poodinio audinio infekcijos apima celiulitą, folikulitą ir poodinį abscesą.

⁴ Rūgštingumo sutrikimas apima metabolinę acidozę, metabolinę alkalozę ir metabolinį sutrikimą.

⁵ Neuropatija apima anesteziją, anosmiją, formikaciją, hiposteziją, Lermito simptomą, nervų pažeidimą, periferinę neuropatiją, parestziją, parosmiją, periferinę motorinę neuropatiją, periferinę sensorinę neuropatiją, šeivinio nervo paralyžių, liežuvio paralyžių, 6-ojo nervo sutrikimą, 6-ojo nervo pažeidimą ir balsto stygų paralyžių.

⁶ Akių uždegimas apima akių uždegimą, iritą, keratitą ir uveitą.

⁷ Ausų sutrikimas apima ausies skausmą, Eustachijaus vamzdelio sutrikimą, hipoakuziją, vidurinės ausies uždegimą, otorėją ir tinitą.

⁸ Remiantis standartine užklausa, įskaitant bradiaritmijas ir tachiaritmijas.

⁹ Viršutinių kvėpavimo takų sutrikimai apima šienligę, gerklės sausumą, gerklų paburkimą, gerklų skausmą, užgultą nosį, rinalgiją, rinorėją ir gerklės sudirgimą.

¹⁰ Hepatitas apima vaistinių preparatų sukeltą kepenų pažeidimą, kepenų funkcijos sutrikimą ir imuninės kilmės hepatitą.

¹¹ Išbėrimas apima dermatitą, spuoginį dermatitą, alerginį dermatitą, vaistinių preparatų sukeltą išbėrimą, egzemą, raudonę, daugiaformę raudonę, rankų dermatitą, delnų ir pėdų eritrodizesteizijos sindromą, eriteminį išbėrimą, bendrąjį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, papulinį išbėrimą, niežintį išbėrimą, pustulinį išbėrimą, pūslelinį išbėrimą, odos žvynelinę ir urtikariją.

¹² Skausmas apima diskomfortą krūtinės plote, skausmą krūtinės plote, akių skausmą, limfmazgių skausmą, su širdimi nesusijusį skausmą krūtinės plote ir skausmą.

¹³ Akių sutrikimai apima kataraktą, diplopiją, akių sausumą, akių niežėjimą ir akių paburkimą.

¹⁴ Normos neatitinkantys šlapimo tyrimų rezultatai apima bilirubiną šlapime, kristalus šlapime, gliukozę šlapime, padidėjusią šlapalo koncentraciją šlapime, daleles šlapime, nuosėdas šlapime, padidėjusią ketonų koncentraciją šlapime, padidėjusią urobilinogeno koncentraciją šlapime ir leukocitus šlapime.

¹⁵ Normos neatitinkantys širdies tyrimų rezultatai apima padidėjusią kreatinofosfokinazės MB koncentraciją kraujyje, padidėjusią smegenų natriuretinio peptido koncentraciją ir padidėjusią troponino koncentraciją.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Duomenys apie toliau nurodytas su imuniniu atsaku susijusias nepageidaujamąs reakcijas pagrįsti informacija apie 403 pacientus, gydytus 240 mg toripalimabo dozės kas 3 savaites deriniu su chemoterapija platinos ir gemcitabino pagrindu (n=146) arba deriniu su cisplatina ir paklitakseliu (n=257). Šių nepageidaujamų reakcijų gydymo rekomendacijos pateikiamos 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamų reakcijos (žr. 4.4 skyrių)

Su imuniniu atsaku susijęs pneumonitas

Su imuniniu atsaku susijęs pneumonitas pasireiškė 3,2 % (13 iš 403) pacientų, toripalimabą vartojusių JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose, įskaitant 2 (0,5 %) 3 laipsnio ir 7 (1,7 %) 2 laipsnio nepageidaujamąs reakcijas. Laiko iki hipofizito pasireiškimo pradžios mediana buvo 5,4 mėnesio (intervalas nuo 1,3 iki 16,6 mėnesio). Trukmės mediana buvo 2,8 mėnesio (intervalas nuo 0,8 iki 20,9 mėnesio). Kortikosteroidų buvo skirta 69,2 % (9 iš 13) pacientų. Visiškai toripalimabo vartojimą

nutraukti teko 3 (0,7 %) pacientams, pertraukti – 5 (1,2 %) pacientams. Su imuniniu atsaku susijusio pneumonito simptomai išnyko 31,0 % (4 iš 13) pacientų.

Su imuniniu atsaku susijęs kolitas

Su imuniniu atsaku susijęs kolitas pasireiškė 0,7 % (3 iš 403) pacientų, toripalimą vartojusių JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose, įskaitant dvi (0,5 %) 3 laipsnio ir vieną (0,2 %) 2 laipsnio nepageidaujamą reakciją. Laiko iki kolito pasireiškimo pradžios mediana buvo 3,7 mėnesio (intervalas nuo 1,5 iki 5,1 mėnesio). Trukmės mediana buvo 1,3 mėnesio (intervalas nuo 1,3 iki 1,3 mėnesio). Kortikosteroidų buvo skirta 66,7 % (2 iš 3) šių pacientų. Visiškai toripalimabo vartojimą nutraukti teko 2 (0,5 %) pacientams, pertraukti – 1 (0,2 %) pacientui. Su imuniniu atsaku susijusios kolito simptomai išnyko 33 % (1 iš 3) šių pacientų.

Hepatotoksiškumas ir su imuniniu atsaku susijęs hepatitas

Su imuniniu atsaku susijęs hepatitas pasireiškė 2,0 % (8 iš 403) pacientų, toripalimą vartojusių JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose, įskaitant 2 (0,5 %) 4 laipsnio, 5 (1,2 %) 3 laipsnio ir 1 (0,2 %) 2 laipsnio nepageidaujamą reakciją. Laiko iki hepatito pasireiškimo pradžios mediana buvo 4,0 mėnesiai (intervalas nuo 0,7 iki 22,7 mėnesio). Trukmės mediana buvo 0,6 mėnesio (intervalas nuo 0,4 iki 3,2 mėnesio). Kortikosteroidų buvo skirta 7 iš 8 (87,5 %) pacientų. Visiškai toripalimabo vartojimą nutraukti teko 5 (1,2 %) pacientams, pertraukti – 2 (0,5 %) pacientams. Su imuniniu atsaku susijusio hepatito simptomai išnyko 87,5 % (7 iš 8) šių pacientų.

Su imuniniu atsaku susijusios endokrinopatijos

Su imuniniu atsaku susijęs antinksčių nepakankamumas pasireiškė 0,2 % (1 iš 403) pacientų, toripalimą vartojusių JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose, įskaitant vieną (0,2 %) 3 laipsnio nepageidaujamą reakciją. Laikas iki nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo pradžios buvo 2,0 mėnesiai. Šiam pacientui buvo skirta kortikosteroidų. Toripalimabo vartojimas buvo visiškai nutrauktas.

Tiroiditas pasireiškė 2,0 % (8 iš 403) pacientų, toripalimą vartojusių JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose, įskaitant keturias 2 laipsnio (1,0 %) ir keturias 1 laipsnio (1,0 %) nepageidaujamąs reakcijas. Laiko iki tiroidito pasireiškimo pradžios mediana buvo 5,9 mėnesio (intervalas nuo 0,7 iki 13,5 mėnesio). Trukmės mediana buvo 11,7 mėnesio (intervalas nuo 7,4 iki 17,8 mėnesio). Kortikosteroidų prireikė 1 iš 8 (12,5 %) pacientų, pakaitinės hormonų terapijos – 5 iš 8 (62,5 %) pacientų. Visiškai vartojimą nutraukti teko 1 iš 403 (0,2 %) pacientų, dozę pertraukti – 1 iš 403 (0,2 %) pacientų. Tiroidito simptomai išnyko 12,5 % (1 iš 8) šių pacientų.

Hipertiroidizmas pasireiškė 2,0 % (8 iš 403) pacientų, toripalimą vartojusių JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose, visos nepageidaujamos reakcijos buvo 1 laipsnio. Laiko iki hipertiroidizmo pasireiškimo pradžios mediana buvo 6,5 mėnesio (intervalas nuo 1,5 iki 12,5 mėnesio). Trukmės mediana buvo 1,4 mėnesio (intervalas nuo 0,7 iki 3,7 mėnesio).

Hipotiroidizmas pasireiškė 17,1 % (69 iš 403) pacientų, toripalimą vartojusių JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose, įskaitant 46 (11,4 %) 2 laipsnio ir 23 (5,7 %) 1 laipsnio nepageidaujamąs reakcijas. Laiko iki hipotiroidizmo pasireiškimo pradžios mediana buvo 5,9 mėnesio (intervalas nuo 1,2 iki 20,7 mėnesio). Trukmės mediana buvo 3,2 mėnesio (intervalas nuo 0,4 iki 30,6 mėnesio). Pakaitinės skydliaukės hormonų terapijos prireikė 72,5 % (50 iš 69) pacientų. Kortikosteroidų buvo skirta 1 iš 69 (1,4 %) pacientų. Nė vienas pacientas visiškai nenutraukė toripalimabo vartojimo, 1,2 % (5 iš 403) pacientų jį pertraukė.

Cukrinis diabetas pasireiškė 0,2 % (1 iš 403) pacientų, toripalimą vartojusių JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose, įskaitant vieną (0,2 %) 3 laipsnio ir nė vienos 2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos. Laikas iki cukrinio diabeto pasireiškimo pradžios buvo 0,7 mėn. Pacientui nebuvo skirta kortikosteroidų, tačiau buvo skirtas gydymas insulinu. Pacientui nereikėjo visiškai nutraukti arba pertraukti toripalimabo vartojimo.

Hipofizitas pasireiškė 0,2 % (1 iš 403) pacientų, toripalimą vartojusių JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose, įskaitant vieną (0,2 %) 2 laipsnio nepageidaujamą reakciją. Laikas iki hipofizito

pasireiškimo pradžios buvo 23,7 mėn. Buvo skirta kortikosteroidų ir pacientui nereikėjo visiškai nutraukti arba pertraukti toripalimabo vartojimo.

Su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos odos reakcijos

Su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos odos reakcijos pasireiškė 9,4 % (38 iš 403) pacientų, toripalimabą vartojusių JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose, įskaitant 12 (3,0 %) 3 laipsnio ir 8 (2,0 %) 2 laipsnio nepageidaujamas reakcijas. Laiko iki su imuniniu atsaku susijusių odos reakcijų pasireiškimo pradžios mediana buvo 1,0 mėnuo (intervalas nuo 0,1 iki 23,1 mėnesio). Trukmės mediana buvo 1,2 mėnesio (intervalas nuo 0,1 iki 13,1 mėnesio). Gydomo sisteminio poveikio kortikosteroidais prirėikė 18,4 % (7 iš 38) pacientų, kuriems pasireiškė su imuniniu atsaku susijusios odos reakcijos. Dėl su imuniniu atsaku susijusių nepageidaujamų odos reakcijų toripalimabo vartojimą visiškai nutraukti turėjo 1,5 % (6) pacientų. Su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos odos reakcijos išnyko 73,7 % (28 iš 38) šių pacientų.

Su imuniniu atsaku susijęs miokarditas

Su imuniniu atsaku susijęs miokarditas pasireiškė 0,7 % (3 iš 403) pacientų, toripalimabą vartojusių JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose, įskaitant 2 (0,5 %) 4 laipsnio ir 1 (0,2 %) 3 laipsnio nepageidaujamą reakciją. Laiko iki su imuniniu atsaku susijusio miokardito pasireiškimo pradžios mediana buvo 1,7 mėnesio (intervalas nuo 1,4 iki 4,1 mėnesio). Trukmės mediana buvo 1,3 mėnesio (intervalas nuo 1,0 iki 1,6 mėnesio). Visiems 3 pacientams, kuriems pasireiškė su imuniniu atsaku susijęs miokarditas, buvo skirta kortikosteroidų. 2 pacientai visiškai nutraukė toripalimabo vartojimą; dozė nebuvo pertraukta nė vienam pacientui. Su imuniniu atsaku susijusio miokardito simptomai išnyko 33,3 % (1 iš 3) šių pacientų.

Su imuniniu atsaku susijęs miozitas

Su imuniniu atsaku susijęs miozitas pasireiškė 0,5 % (2 iš 403) pacientų, toripalimabą vartojusių JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose, įskaitant 2 (0,5 %) 3 laipsnio ir nė vienos 2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos. Laiko iki su imuniniu atsaku susijusio miozito pasireiškimo pradžios mediana buvo 2,5 mėnesio (intervalas nuo 1,2 iki 3,9 mėnesio). 2 pacientams, kuriems pasireiškė su imuniniu atsaku susijęs miozitas, buvo skirta kortikosteroidų ir jie abu visiškai nutraukė toripalimabo vartojimą.

Su imuniniu atsaku susijęs nefritas

Su imuniniu atsaku susijęs nefritas pasireiškė 0,2 % (1 iš 403) pacientų, toripalimabą vartojusių JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose. Laikas iki su imuniniu atsaku susijusio nefrito pasireiškimo pradžios buvo 18,2 mėnesio, trukmė – 3,3 mėnesio. Pacientui, kuriam pasireiškė su imuniniu atsaku susijęs nefritas (4 laipsnio), gydyti prirėikė sisteminio poveikio kortikosteroidų, o dėl nefrito gydymą toripalimabu teko nutraukti. Nefrito simptomai šiam pacientui visiškai išnyko.

Kitos su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos reakcijos

Su imuniniu atsaku susijęs cistitas pasireiškė 0,5 % (2 iš 403) pacientų, toripalimabą vartojusių JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose, įskaitant 1 (0,2 %) 3 laipsnio ir 1 (0,2 %) 1 laipsnio nepageidaujamą reakciją. Laiko iki su imuniniu atsaku susijusio cistito pasireiškimo pradžios mediana buvo 5,0 mėnesiai (intervalas nuo 3,4 iki 6,6 mėnesio). Gydomo kortikosteroidais prirėikė 1 pacientui, kuriam buvo 3 laipsnio cistitas; šis pacientas taip pat visiškai nutraukė toripalimabo vartojimą. Kitam pacientui vartojimo pertraukti nereikėjo. Su imuniniu atsaku susijusio cistito, pasireiškusio 1 pacientui (3 laipsnio cistitas), kuriam buvo skirtas gydymas kortikosteroidais, požymiai išnyko.

Su infuzija susijusios reakcijos

Iš 403 pacientų, kuriems toripalimabo derinys su chemoterapija platinos pagrindu buvo skirtas JUPITER-02 arba JUPITER-06 tyrimuose, su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 11 pacientų (2,7 %), įskaitant 4 laipsnio (0,2 %), 3 laipsnio (0,2 %) ir 2 laipsnio (0,5 %) nepageidaujamas reakcijas.

Iš viso su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 28 (1,8 %) iš 1 514 pacientų, gydytų toripalimabu, įskaitant 4 laipsnio (0,07 %) ir 3 laipsnio (0,13 %) reakcijas. Dėl su infuzija susijusios reakcijos

visiškai toripalimabo vartojimą nutraukti teko 3 (0,2 %) pacientams. Dažni su infuzija susijusios reakcijos simptomai buvo karščiavimas, šaltkrėtis, išbėrimas, niežėjimas, pykinimas ir hipotenzija.

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant visų gydomųjų baltymų, yra imunogeniškumo pavojus. Toripalimabu gydytiems pacientams dėl gydymo susidarę antikūnai prieš toripalimabą buvo nustatyti 8,7 % (128 iš 1 479) vertinti tinkamų ištirtų pacientų. Nebuvo jokių kliniškai reikšmingo antitoripalimabo antikūnų susidarymo poveikio jo farmakokinetikai įrodymų. Visuose tyrimuose laiko iki ADA pradžios mediana buvo 46 dienos (intervalas nuo 14 iki 506 dienų). Nepakanka pacientų, kad būtų galima patikimai nustatyti ADA poveikį veiksmingumui.

Senyvi pacientai

Iš 403 pacientų, klinikiniuose tyrimuose gydytų toripalimabo deriniu su chemoterapija platinos pagrindu, 73,2 % (295 iš 403) buvo jaunesni nei 65 metų, 26,8 % (108 iš 403) buvo 65 metų arba vyresni.

Apskritai nebuvo pastebėta jokio skirtumo tarp ≥ 65 metų ir jaunesnių pacientų, gydytų toripalimabu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vaistinio preparato perdozavus reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir taikyti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Antineoplastiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas: L01FF13

Veikimo mechanizmas

Toripalimabas yra humanizuotas IgG4 monokloninis antikūnas, kuris jungiasi prie PD-1 receptoriaus ir blokuoja jo sąveiką su PD-L1 ir PD-L2, sužadindamas PD-1 signalo kelio kilmės imuninio atsako slopinimą, įskaitant priešnavikinį imuninį atsaką. PD-1 ligandams PD-L1 ir PD-L2 jungiantis prie PD-1 receptoriaus, kuris randamas T ląstelėse, slopinamas T ląstelių dauginimasis, citokinų gamyba ir citotoksinių aktyvumas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Nosiaryklės karcinoma

Toripalimabo derinio su cisplatina ir gemcitabinu veiksmingumas buvo tiriamas JUPITER-02 – atsitiktinių imčių, daugiacentriame, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyime, kuriame dalyvavo 289 pacientai, sergantys metastazavusia arba atsinaujinančia vietiskai išplitusia nosiaryklės karcinoma (NRK), nepasiduodančia gydymui, kurie anksčiau nebuvo gydyti sisteminio poveikio chemoterapija dėl atsinaujinančios arba metastazavusios ligos. Pacientams, sergantiems atsinaujinančia NRK, po gydymo turėjo praeiti bent 6 mėnesiai nuo paskutinės spindulinės terapijos arba chemoterapijos dozės iki ligos atsinaujinimo. Pacientai, sergantys autoimunine liga, išskyrus stabilų hipotiroidizmą arba I tipo diabetą, ir pacientai, kuriems reikėjo gydymo sisteminio poveikio imunosupresantais, tyime dalyvauti buvo neįtraukti.

Atsitiktinė atranka buvo vykdoma pagal ECOG funkcinę būklę (0 arba 1) ir ligos stadiją (atsinaujinanti arba metastazavusi). Pacientams atsitiktinių imčių būdu (1:1) buvo skirtas vienas iš šių gydymo būdų:

- 240 mg toripalimabo į veną 1-ą dieną derinys su 80 mg/m² cisplatinos 1-ą dieną ir 1 000 mg/m² gemcitabino 1-ą ir 8-ą dienomis kas 3 savaites iki 6 ciklų, po to kartą per 3 savaites skiriant 240 mg toripalimabo, arba
- placebo į veną 1-ą dieną derinys su 80 mg/m² cisplatinos 1-ą dieną ir 1 000 mg/m² gemcitabino 1-ą ir 8-ą dienomis kas 3 savaites iki 6 ciklų, po to kartą per 3 savaites skiriant placebo.

Gydymas toripalimabu arba placebo buvo tęsiamas iki ligos progresavimo, įvertinto pagal solidinių navikų gydymo poveikio kriterijus (RECIST v1.1) (išskyrus toliau nurodytas išimtis), nepriimtino toksiškumo arba ne ilgiau kaip 2 metus. Toripalimabo buvo leidžiama vartoti net ir ligos progresavimą patvirtintus radiografiškai, jeigu, tyrėjui įvertinus, pacientui gydymas buvo naudingas. Navikas buvo vertinamas kas 6 savaites per pirmuosius 12 mėnesių, vėliau – kas 9 savaites. Pagrindinė veiksmingumo rezultatų vertinimo priemonė buvo koduoto nepriklausomo peržiūros komiteto (KNPK) įvertintas išgyvenamumas iki ligos progresavimo (ILP) pagal RECIST v1.1.

Tyrimo populiacijos charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 48 metai (intervalas nuo 19 iki 72), 4,8 % 65 metų ir vyresni, 83 % vyrų, 100 % azijiečių, ECOG funkcinė būklė 0 (57 %) arba 1 (43 %). Apie 86 % tyrimo populiacijos atsitiktinės atrankos metu sirgo metastazavusia ligos forma, o NRK histologiniai potipiai buvo 98 % be keratinizacijos, 1 % plokščiųjų ląstelių karcinoma su keratinizacija ir 1 % neklasifikuota NRK / kita. Daugumos pacientų (63 %) serume buvo Epšteino-Baro (*Epstein-Barr*) viruso (EBV) titrų $\geq 2\,000$ U/ml.

Tyrimo metu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas KNPK įvertinto ILP ir BI pagerėjimas, vertinant pacientus, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo skirtas gydymas toripalimabo deriniu su cisplatina / gemcitabinu, palyginti su placebo deriniu su cisplatina ir gemcitabinu.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 3 lentelėje, 1 paveiksle ir 2 paveiksle.

3 lent. Tyrimo JUPITER-02 veiksmingumo rezultatai

Vertinamosios baigtys ¹	Toripalimabas + cisplatina / gemcitabinas N=146	Placebas + cisplatina / gemcitabinas N=143
KNPK įvertintas išgyvenamumas iki ligos progresavimo (ILP)		
ILP atvejų skaičius (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
ILP mediana, mėn. (95 % PI)	21,4 (11,7, VN)	8,2 (7,0, 9,8)
Santykinė rizika (95 % PI) ²	0,52 (0,37, 0,73)	
Nominalioji p vertė ³	<0,0001	
Bendras išgyvenamumas (BI)		
Mirčių skaičius (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
BI mediana, mėn. (95 % PI)	VN (38,7, VN)	33,7 (27,0, 44,2)
Santykinė rizika (95 % PI) ²	0,63 (0,45, 0,89)	
p vertė ³	0,0083	

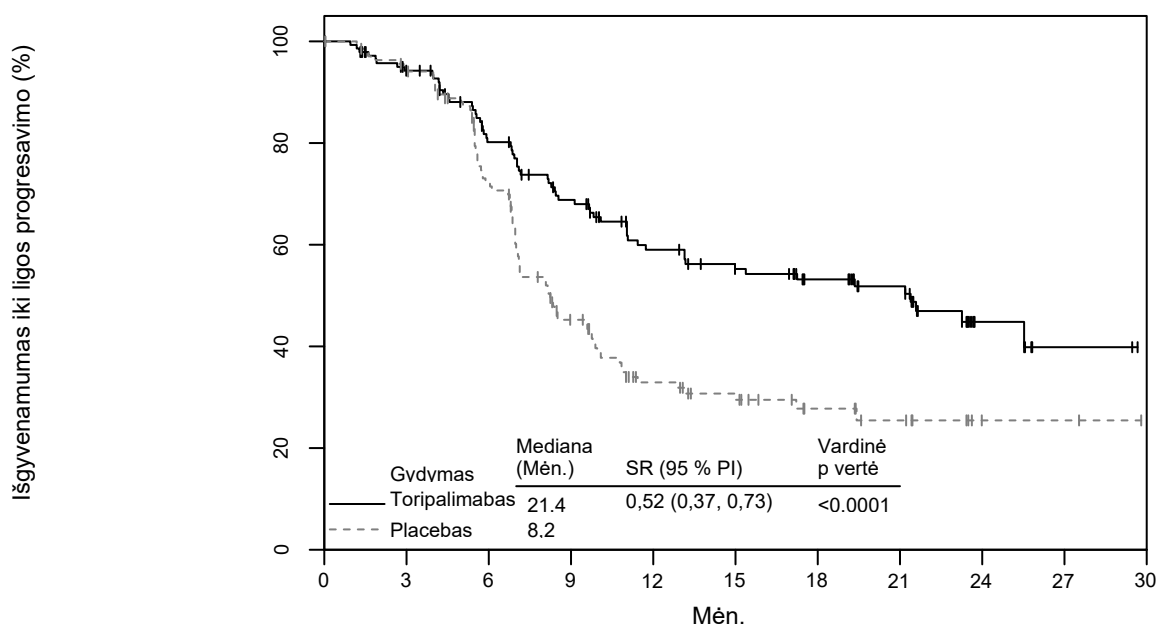
¹ Galutinė ILP analizė pagrįsta duomenimis, gautais iki 2021 m. birželio 8 d. Galutinė BI analizė pagrįsta duomenimis, gautais iki 2022 m. lapkričio 18 d.

² Santykinė rizika ir jos pasikliautinis intervalas buvo apskaičiuoti taikant stratifikuotą Kokso (Cox) proporcinės rizikos modelį.

³ Dvipusė p vertė, pagrįsta stratifikuotu logaritminio rango testu.

KNPK = koduotas nepriklausomas peržiūros komitetas; PI = pasikliautinis intervalas; VN = vertinti netinka

1 pav. KNPK įvertinto ILP Kaplano-Mejerio kreivės JUPITER-02 tyrime

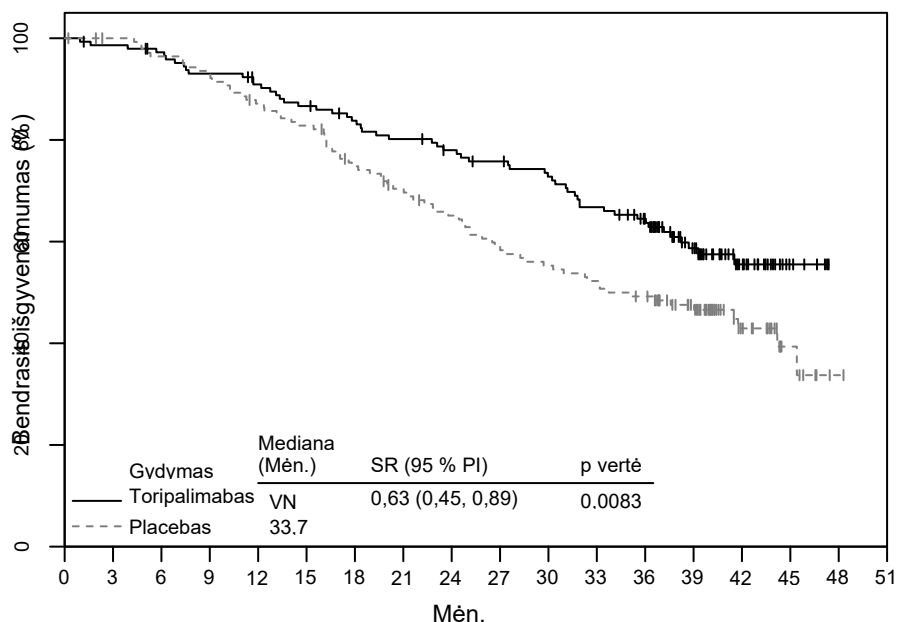


Pacientų su rizika skaičius

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

duomenys rinkti iki: 2021 m. birželio 8 d.

2 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivės JUPITER-02 tyrime



Pacientų su rizika skaičius

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

duomenys rinkti iki: 2022 m. lapkričio 18 d.

ILP ir BI tiriamoji pogrupių analizė parodė, kad gydymo poveikio dydis pacientų pogrupiuose pagal PD-LI ekspresiją arba EBV titrus atrodė panašus.

Senyvų žmonių populiacija

Nedidelė pacientų dalis (4,8 %; 14 iš 289) buvo ≥ 65 metų. Duomenų nepakanka išvadoms apie šią populiaciją daryti.

Stemplės plokščiųjų ląstelių karcinoma

Toripalimabo derinio su paklitakseliu ir cisplatina veiksmingumas buvo tiriamas JUPITER-06 – atsitiktinių imčių, daugiacentriame, vieno regiono, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 514 pacientų, sergančių metastazavusia arba atsinaujinančia, vietiškai išplitusia stemplės plokščiųjų ląstelių karcinoma (SPLK), kurie anksčiau nebuvo gydyti sisteminio poveikio chemoterapija dėl atsinaujinančios arba metastazavusios ligos. Pacientams, sergantiems atsinaujinančia SPLK, po gydymo turėjo praeiti bent 6 mėnesiai nuo paskutinės adjuvantinės, neadjuvantinės chemoterapijos, spindulinės terapijos arba chemoradioterapijos dozės iki ligos atsinaujinimo arba bent 12 mėnesių nuo paskutinės adjuvantinės chemoterapijos / chemoradioterapijos paklitakseliu ir cisplatina dozės. Pacientai, sergantys autoimunine liga, išskyrus stabilų hipotirodizmą arba I tipo diabetą, ir pacientai, kuriems reikėjo gydymo sisteminio poveikio imunosupresantais, tyrime dalyvauti buvo neįtraukti.

Atsitiktinė atranka buvo vykdoma pagal ECOG funkcinę būklę (0 arba 1) ir ankstesnę spindulinę terapiją (taip arba ne). Pacientams atsitiktinių imčių būdu (1:1) buvo skirtas vienas iš šių gydymo būdų:

- 240 mg toripalimabo į veną derinys su 175 mg/m² paklitakselio į veną ir 75 mg/m² cisplatinos į veną 1-ą dieną kas 3 savaites 4–6 ciklus, po to kas 3 savaites skiriant 240 mg toripalimabo, arba
- placebo į veną derinys su 175 mg/m² paklitakselio į veną ir 75 mg/m² cisplatinos į veną 1-ą dieną kas 3 savaites 4–6 ciklus, po to kas 3 savaites skiriant placebo.

Gydymas toripalimabu arba placebo buvo tęsiamas iki ligos progresavimo (pagal RECIST v1.1), nepriimtino toksiškumo (išskyrus toliau nurodytas išimtis) arba ne ilgiau kaip 2 metus. Navikas buvo vertinamas kas 6 savaites per pirmuosius 12 mėnesių, vėliau – kas 9 savaites. Pirminės vertinamosios baigtys buvo koduoto nepriklausomo peržiūros komiteto (KNPK) įvertintas išgyvenamumas iki ligos progresavimo (ILP) pagal RECIST v1.1 ir BI.

Tyrimo populiacijos charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 63 metai (intervalas nuo 20 iki 75), 38 % 65 metų ir vyresni, 85 % vyrų, 100 % azijiečių, ECOG funkcinė būklė 0 (26 %) arba 1 (74 %). Tyrimo pradžioje 79 % pacientų sirgo metastazavusia liga.

KNPK nustatyto ILN galutinės analizės rezultatai parodė reikšmingą ILP pagerėjimą. Galutinė BI analizė (duomenys, surinkti iki 2023 m. vasario 23 d.) parodė, kad tyrimo BI ir toliau nuosekliai gerėjo (SR 0,72; 95 % PI 0,58–0,88).

BI veiksmingumo rezultatai ir KNPK nustatytas ILP apibendrinti 4 lentelėje, 3 paveiksle ir 4 paveiksle.

4 lent. Tyrimo JUPITER-06 veiksmingumo rezultatai

	Toripalimabas + paklitakselis / cisplatina N = 257	Placebas + paklitakselis / cisplatina N = 257
Bendrasis išgyvenamumas (BI)¹		
BI atvejų skaičius (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
BI mediana, mėn. (95 % PI)	17,7 (14,6, 20,8)	12,9 (11,6, 14,1)
Santykinė rizika (95 % PI) ²	0,72 (0,58, 0,88)	
p vertė ³	0,0016	
KNPK įvertintas išgyvenamumas iki ligos progresavimo (ILP)⁴		
ILP atvejų skaičius (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
ILP mediana, mėn. (95 % PI)	5,7 (5,6, 7,0)	5,5 (5,2, 5,6)
Santykinė rizika ² (95 % PI)	0,58 (0,46, 0,74)	
p vertė ³	<0,0001	

¹ BI galutinei analizei buvo naudojami duomenys, surinkti iki 2023 m. vasario 23 d.

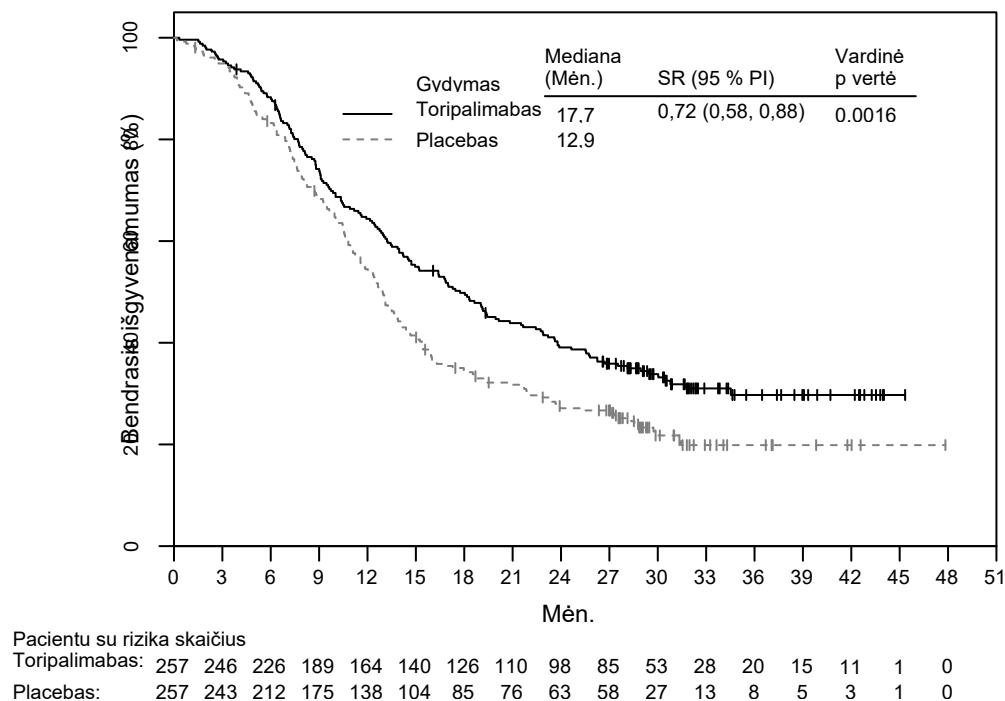
² Santykinė rizika ir jos pasikliautinis intervalas buvo apskaičiuoti taikant stratifikuotą Kokso (Cox) proporcinės rizikos modelį.

³ Dvipusė p vertė, pagrįsta stratifikuotu logaritminio rango testu.

⁴ ILN galutinei analizei buvo naudojami duomenys, surinkti iki 2021 m. kovo 22 d.

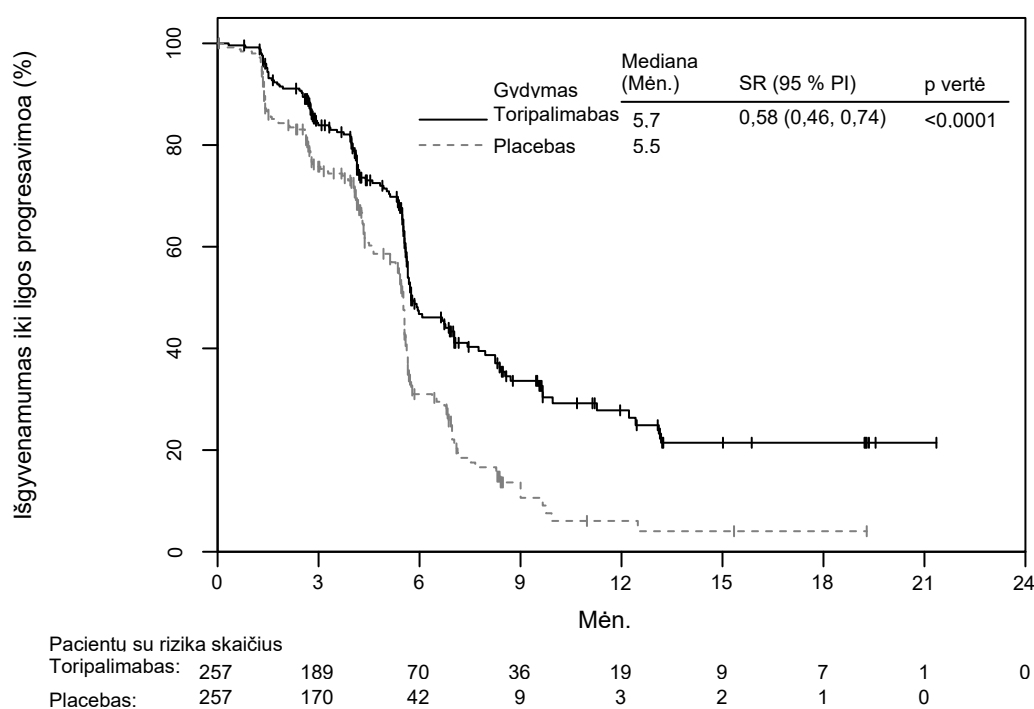
KNPK = koduotas nepriklausomas peržiūros komitetas; PI = pasikliautinis intervalas

3 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivės JUPITER-06 tyrime



duomenys rinkti iki: 2023 m. vasario 23 d.

4 pav. KNPK įvertinto ILP Kaplano-Mejerio kreivės JUPITER-06 tyrime



duomenys rinkti iki: 2021 m. kovo 22 d.

Veiksmingumas ir PD-L1 būsena

ILP ir BI tiriamoji pogrupių analizė parodė, kad gydymo poveikio dydis pacientų pogrupiuose pagal PD-L1 ekspresiją atrodė panašus.

Senyvų pacientų populiacija

Buvo 195 pacientai (38 %), kurie buvo 65 metų arba vyresni. Apskritai nebuvo pastebėta jokio veiksmingumo skirtumo tarp ≥ 65 metų ir jaunesnių pacientų, gydytų toripalimabo deriniu su paklitakseliu / cisplatina.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti LOQTORZI tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant visas piktybinių navikų kategorijos ligas (išskyrus CNS, kraujo ir limfinio audinio ligas bei melanomą) (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Toripalimabo farmakokinetika buvo apibūdinta naudojant populiacijos FK analizės duomenis, gautus iš 574 pacientų iš 5 klinikinių tyrimų su įvairiais solidiniais navikais, kurie vartojo fiksuotas (80–480 mg kas 2 arba 3 savaites) arba pagal svorį apskaičiuotas (1–10 mg/kg kas 2 savaites) dozes, įskaitant 92 pacientus, sergančius NRK, ir 236 pacientus, sergančius SPLK, kurie, atitinkamai JUPITER-02 ir JUPITER-06 tyrimuose, kas 3 savaites vartojo 240 mg toripalimabo dozę.

Jeigu nenurodyta kitaip, toripalimabo farmakokinetikos parametrai pateikti kaip geometrinis vidurkis (variacijos koeficientas [VK] %).

Absorbcija

Toripalimabas vartojamas intraveniniu būdu, todėl jis yra visiškai biologiškai įsisavinamas.

Pasiskirstymas

Toripalimabas daugiausiai pasiskirsto plazmoje, stabilioje būsenoje esant maždaug 3,8 l (VK=27,4 %) pasiskirstymo tūrio geometriniam vidurkiui.

Biotransformacija

Specialių metabolizmo tyrimų atlikta nebuvo. Kadangi toripalimabas yra monokloninis antikūnas, manoma, kad jis kataboliniu keliu arba receptorių endocitozės būdu turi būti metabolizuojamas iki mažos molekulinės masės peptidų, aminorūgščių ir mažos molekulinės masės angliavandenių. Irimo produktai eliminuojami per inkstus arba grąžinami į maistinių medžiagų apykaitą be jokio biologinio poveikio.

Eliminacija

Toripalimabo farmakokinetika paremta dviejų kamerų modeliu ir klirensu (KL) pokyčiu per laiką. Vidutinis KL buvo 12,01 ml/h (VK = 27 %) po pirmosios dozės ir 8,49 ml/h (VK = 24,4 %) stabilioje būsenoje. Galutinio pusinės eliminacijos laiko geometrinio vidurkio vertė (VK %) yra 14 dienų (32,5 %) stabilioje būsenoje, kai vartojama 240 mg toripalimabo dozė kas tris savaites.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Toripalimabo vartojimas, išreikštas didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}), proporcingai didino dozės intervale nuo 80 iki 480 mg kas 2 savaites. Stabilios būsenos koncentracijų geometrinis vidurkis (C_{min}) populiacijų FK modelyje buvo nustatytas kaip 26,3 µg/ml pacientams, vartojusiems 240 mg dozę kas 3 savaites. C_{min} vidutinis kaupimasis esant stabiliai būsenai buvo 2,7 karto didesnis, palyginti su C_{min} po pirmosios dozės.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Toripalimabo poveikio ir atsako santykiai vertinant veiksmingumą iš esmės buvo plokšti visame poveikio, kuris buvo pasiektas gydant nosiaryklės karcinomą JUPITER-02 tyrime ir SPLK JUPITER-06 tyrime, intervale. Toripalimabo poveikio ir atsako santykiai vertinant saugumą buvo neigiami (atvirkštiniai) visame pasiekto poveikio intervale; tačiau tikėtina, kad tai yra artefaktas, atspindintis toripalimabo kaupimąsi.

Lauktas PD-1 visišką receptorių užimtumas imuninėse ląstelėse buvo pasiektas esant poveikiui, nesiekiančiam koncentracijų vidurkio po pirmosios dozės ir esant stabiliai būsenai vartojant 240 mg dozę kas 3 savaites.

Ypatingos populiacijos

Nebuvo pastebėta reikšmingų toripalimabo farmakokinetikos skirtumų pagal amžių (19–85 metai), kūno svorį (39–164 kg), lytį, gretutinę chemoterapiją, lengvą arba vidutinį inkstų funkcijos sutrikimą, lengvą kepenų funkcijos sutrikimą, naviko masę ir pirminį vėžinį susirgimą.

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos sutrikimo poveikis, paremtas apskaičiuotu kreatinino klirensu, toripalimabo klirensui ir pasiskirstymo tūriui buvo įvertintas naudojant populiacijos farmakokinetikos analizę. Nebuvo nustatyta klirensu ar pasiskirstymo tūrio skirtumų tarp pacientų su lengvu (CLcr 60–89 ml/min; n=483) arba vidutiniu (CLcr 30–59 ml/min; n=114) inkstų funkcijos sutrikimu ir pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali. Sunkaus (CLcr 15–29 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimo poveikis toripalimabo farmakokinetikai tirtas nebuvo.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis toripalimabo klirensui ir pasiskirstymo tūriui buvo įvertintas naudojant populiacijų farmakokinetikos analizę ir taikant Nacionalinio vėžio instituto Bendrosios nepageidaujamų įvykių terminologijos kriterijų (NCI CTCAE) vertinimo sistemą kepenų funkcijos sutrikimams vertinti. Nebuvo pastebėta nei klirensu, nei tūrio pasiskirstymo skirtumų tarp pacientų su lengvu (1 laipsnio, n=166) kepenų funkcijos sutrikimu (bendrasis bilirubinas iki 1,5 karto didesnis už viršutinę normos ribą (VNR) arba bendrasis bilirubinas atitinka normos ribas, o aspartato transaminazės (AST) arba alanino transaminazės (ALT) aktyvumas sudaro >1 ir ≤3 VNR), palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija normali. Toripalimabo klinikiniuose tyrimuose pacientų su vidutiniu (2 laipsnio, n=1; bendras bilirubinas >1,5–3 kartų viršija VNR ir bet kokia AST vertė)

kepenų funkcijos sutrikimu buvo nedaug ir visiškai nebuvo pacientų su sunkiu (3 laipsnio; bendrasis bilirubinas >3 kartus viršija VNR ir bet kokas AST aktyvumas) kepenų funkcijos sutrikimu.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Galimo toripalimabo kancerogeniškumo ir genotoksiškumo tyrimų atlikta nebuvo.

Toripalimabo poveikio reprodukcijai ir vaisiaus vystymuisi tyrimų su gyvūnais atlikta nebuvo. Pagrindinė PD-1 / PD-L1 signalo kelio funkcija yra išsaugoti nėštumą palaikant motinos imuninės sistemos toleranciją vaisiui. Tiriant nėščias laboratorines peles buvo pastebėta, kad PD-L1 signalo blokavimas suardo toleranciją vaisiui, todėl padidėja vaisiaus žūtis tikimybė.

Vaisingumo tyrimų su toripalimabu atlikta nebuvo. Atlikus 4 savaitių ir 26 savaitių pakartotinės dozės toksikologinius tyrimus su makakomis, nebuvo pastebėta nepageidaujamo arba pastebimo poveikio patinų ir patelių reprodukciniams organams. Tačiau menkai tikėtina, kad gyvūnai buvo pasiekę lytinę brandą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas
Manitolis
Polisorbatas 80
Natrio chloridas
Natrio citratas dihidratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono
3 metai.

Praskiesto infuzinio tirpalo

Cheminis ir fizinis praskiesto infuzinio tirpalo stabilumas išlieka 24 valandas laikant tirpą 2 °C–8 °C arba 20 °C–25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu, jeigu skiedimo metodas neužkertą kelio mikrobino užteršimo rizikai, vaistinį preparatą reikia suvartoti iš karto. Nesuvartojus iš karto už praskiesto vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako naudotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo neutralus borosilikatinio stiklo flakonas, sandariai užkimštas chlorbutilo gumos kamšteliu ir užsandarintas 20 mm nuimamu aliumininio sandarikliu, kuriame yra 6 ml koncentrato infuziniam tirpalui.

Kiekvienoje dėžutėje yra po vieną flakoną.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Pasiruošimas prieš vartojimą

- Apžiūrėkite tirpalą, ar jame nėra matomų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Tirpalas yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas. Jeigu yra matomų dalelių, flakoną išmeskite.
- Prieš vartojant į veną LOQTORZI praskieskite.
- Švirkštu ištraukite reikiamą LOQTORZI kiekį ir lėtai suleiskite į 100 ml infuzijos maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Išmaišykite praskiestą tirpalą atsargiai pavartydami. Nepurtykite. Galutinė praskiesto tirpalo koncentracija turi būti nuo 1 mg/ml iki 3 mg/ml.

Vartojimas

- Praskiestą tirpalą suleiskite į veną per infuzinę pompą, naudodami sterilią infuzinę sistemą su filtru (porų dydis – 0,2 mikrono arba 0,22 mikrono).
- Pirmoji infuzija: suleisti bent per 60 minučių.
- Kitos infuzijos: jei per pirmąją infuziją nepasireiškia jokių su infuzija susijusių reakcijų, kitas infuzijas galima atlikti per 30 minučių.
- Ta pačia intravenine linija negalima kartu vartoti kitų vaistinių preparatų.
- Jeigu skiriamas tą pačią dieną kaip ir chemoterapija, LOQTORZI turi būti suleistas prieš chemoterapiją.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1853/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 19-09-2024

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje ir bet kokiose jos pataisose numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų interneto portale.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- keičiant rizikos valdymo sistemą, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama LOQTORZI, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie, kaip numatoma, skirs ir naudos LOQTORZI, bus prieinama ar pateikiama paciento budrumo kortelė.

Paciento budrumo kortelėje pateikiami šie svarbūs pranešimai:

- LOQTORZI gydymas gali padidinti šių ligų riziką:
 - Su imuniniu atsaku susijęs pneumonitas
 - Su imuniniu atsaku susijęs kolitas
 - Su imuniniu atsaku susijęs hepatitas
 - Su imuniniu atsaku susijęs nefritas
 - Su imuniniu atsaku susijusios endokrinopatijos
 - Su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos odos reakcijos
 - Kitos su imuniniu atsaku susijusios nepageidaujamos reakcijos
- Požymiai arba simptomai, rodantys, kad kyla pavojus saugumui, ir kada kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.
- LOQTORZI skyrusio specialisto kontaktiniai duomenys
- Kodėl svarbu visą laiką su savimi turėti paciento budrumo kortelę ir per visus vizitus pas gydytojus ją parodyti sveikatos priežiūros specialistams (pvz., skubiosios pagalbos specialistams), išskyrus vaistą skyrusį specialistą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LOQTORZI 240 mg koncentratas infuziniam tirpalui
toripalimabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename koncentrato mililitre yra 40 mg toripalimabo.
Viename 6 ml flakone yra 240 mg toripalimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, manitolis, polisorbato 80, natrio chloridas, natrio citratas dihidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

240 mg / 6 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Apie praskiesto vaisto tinkamumo laiką skaitykite pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1853/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

LOQTORZI 240 mg koncentratas infuziniam tirpalui
toripalimabas
i. v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

240 mg / 6 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

LOQTORZI 240 mg koncentratas infuziniam tirpalui toripalimabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Svarbu gydymo metu su savimi turėti paciento budrumo kortelę.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra LOQTORZI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant LOQTORZI
3. Kaip vartoti LOQTORZI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti LOQTORZI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra LOQTORZI ir kam jis vartojamas

LOQTORZI sudėtyje yra veikliosios medžiagos toripalimabo, kuris yra monokloninis antikūnas – tam tikro tipo baltymas, skirtas atpažinti specifinę medžiagą organizme ir prie jos prisijungti.

LOQTORZI skirtas suaugusiems gydyti:

- tam tikro tipo galvos ir kaklo vėžį, vadinamą nosiaryklės vėžiu, kuris prasideda viršutinėje gerklės dalyje, už nosies, netoli kaukolės pagrindo. Jis skiriamas vėžiui išplitus į kitas kūno dalis arba atsinaujinus po ankstesnio gydymo, kai jo negalima pašalinti chirurginiu būdu;
- tam tikro tipo stemplės vėžį, vadinamą stemplės plokščiųjų ląstelių vėžiu. Jis skiriamas gydyti vėžiui, kurio negalima pašalinti chirurginiu būdu, atsinaujinus po ankstesnio gydymo arba išplitus į kitas kūno dalis.

LOQTORZI skiriamas kartu su kitais priešvėžiniais vaistais. Taip pat svarbu perskaityti tų kitų vaistų pakuotės lapelius. Jei turite klausimų apie LOQTORZI arba tuos kitus vaistus, kreipkitės į gydytoją.

LOQTORZI veiklioji medžiaga toripalimabas veikia jungdamasis prie konkretaus baltymo, vadinamo programuojamos ląstelių mirties 1 receptoriu (PD-1). PD-1 gali išjungti T ląstelių (tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių, kurios priklauso imuninei sistemai – natūraliai organizmo apsaugai) aktyvumą, todėl imuninė sistema negali kovoti su vėžiu. Jungdamasis prie PD-1, toripalimabas blokuoja jo aktyvumą ir neleidžia jam išjungti Jūsų T ląstelių. Tai padeda padidinti jų priešvėžinį aktyvumą.

2. Kas žinotina prieš vartojant LOQTORZI

LOQTORZI vartoti draudžiama

- jei yra alergija toripalimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti LOQTORZI, jeigu:

- sergate autoimunine liga (liga, kai organizmas atakuoja savo paties ląsteles);
- turite problemų su plaučiais arba kvėpavimo problemų (pneumonitą);
- Jums buvo pasakyta, kad vėžys išplito į Jūsų smegenis;
- sergate aktyvia virusine kepenų infekcija, įskaitant hepatitą B (HBV) arba hepatitą C (HCV);
- sergate aktyvia tuberkuliozės (TB) forma;
- sergate žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija arba įgytu imuniteto nepakankamumo sindromu (AIDS);
- Jums pažeistos kepenys;
- Jums pažeisti inkstai;
- Jums buvo atlikta pilnavidurio organo arba kaulų čiulpų (kamieninių ląstelių) transplantacija, kuriai buvo naudojamos donoro (alogeninės) kamieninės ląstelės;
- šiuo metu vartojate imuninę sistemą slopinančius vaistus. Tai gali būti tokie vaistai kaip kortikosteroidai, pavyzdžiui, prednizonas.

LOQTORZI veikia Jūsų imuninę sistemą. Vaistas gali sukelti tam tikrų Jūsų organizmo sričių uždegimą. Tokio šalutinio poveikio rizika Jums gali būti didesnė, jeigu jau sergate autoimunine liga (būkle, kai organizmas pažeidžia savo paties ląsteles). Jums taip pat gali pasireikšti dažnų Jūsų autoimuninės ligos paūmėjimų, kurie daugeliu atvejų yra nesunkūs.

Jeigu Jums taikoma kuri nors iš šių sąlygų (arba nesate dėl to tikri), pasikalbėkite su gydytoju, prieš vartodami LOQTORZI.

Vartojant LOQTORZI gali pasireikšti sunkių šalutinio poveikio reiškinių. Tokie šalutinio poveikio reiškiniai gali kelti pavojų gyvybei ir gali pasireikšti bet kada gydymo metu ir net gydymui pasibaigus. Vienu metu gali pasireikšti keli šalutinio poveikio reiškiniai.

Jeigu Jums pasireiškia kuri nors iš toliau nurodytų būklių, nedelsdami skambinkite arba vykite pas gydytoją:

- plaučių uždegimas (pneumonitas), kuris gali pasireikšti tokiais simptomais kaip oro trūkumas, krūtinės skausmas arba kosulys;
- storosios žarnos uždegimas (kolitas), kuris gali pasireikšti tokiais simptomais kaip viduriavimas arba dažnesnis tuštinimasis nei įprasta, juodos, degutą primenančios, lipnios išmatos arba išmatos, kuriose yra kraujo ar gleivių, stiprus pilvo skausmai arba jautrus pilvas;
- kepenų uždegimas (hepatitas), kuris gali pasireikšti tokiais simptomais kaip pykinimas arba vėmimas, sumažėjęs apetitas, skausmas dešinėje pilvo pusėje, pageltusi oda arba akių obuoliai, patamsėjęs šlapimas, lengviau prasidedantis kraujavimas arba lengviau atsirandančios mėlynės nei įprasta;
- endokrininių liaukų uždegimas (ypač skydliaukės, hipofizės ir antinksčių), kuris gali pasireikšti tokiais simptomais kaip greitas širdies plakimas, svorio sumažėjimas, sustiprėjęs prakaitavimas, svorio padidėjimas, plaukų slinkimas, šalčio pojūtis, vidurių užkietėjimas, pagilėjęs balso tembras, raumenų skausmai, svaigulys arba apalpinimas, nepračiantis arba neįprastas galvos skausmas;
- I tipo diabetas, įskaitant diabetinę ketoacidozę (dėl diabeto kraujyje atsirandanti rūgštis), kuris gali pasireikšti tokiais simptomais kaip padidėjęs alkis arba troškulys, dažnesnis poreikis šlapintis arba svorio sumažėjimas, nuovargis arba pykinimas, pilvo skausmas, greitas, gilus kvėpavimas, sumišimas, neįprastas mieguistumas, saldus kvapas iš burnos, saldus arba metalo prieskonis burnoje, pasikeitęs šlapimo arba prakaito kvapas;
- inkstų uždegimas (nefritas), kuris gali pasireikšti tokiais simptomais kaip šlapimo kiekio arba spalvos pokyčiai;
- odos uždegimas, kuris gali pasireikšti išbėrimu, niežėjimu, odos pūslelėmis, lupimusi arba opomis ir (arba) burnos arba nosies gleivinės, gerklės ar genitalijų srities opomis;

- širdies raumens uždegimas (miokarditas), kuris gali pasireikšti tokiais simptomais kaip oro trūkumas, sutrikęs širdies ritmas, nuovargis arba krūtinės skausmas;
- raumenų uždegimas (miozitas), kuris gali pasireikšti raumenų skausmu arba silpnumu;
- kraujagyslinio dangalo – už akies obuolio baltymo esančio sluoksnio – uždegimas (uveitas), dėl kurio gali atsirasti regėjimo pokyčių;
- kasos uždegimas (pankreatitas), galintis pasireikšti pilvo skausmu, pykinimo ir vėmimu;
- šlapimo pūslės uždegimas (cistitas), kuris gali pasireikšti skausmingu šlapinimu ir krauju šlapime;
- sąnarių uždegimas (artritas / artralgija), kuris gali pasireikšti sąnarių skausmu, paraudimu ar patinimu sąnarių srityje arba ilgalaikiu sąnarių pažeidimu;
- reakcijos į infuziją, kurių simptomai gali būti tokie kaip karščiavimas, šaltkrėtis, niežėjimas arba išbėrimas, pykinimas ir žemas kraujospūdis;
- problemos su kitomis kūno dalimis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Gydytojas gali Jums skirti kitų vaistų, kad užkirstų kelią rimtesnėms komplikacijoms ir palengvintų Jūsų simptomus, pertraukti LOQTORZI vartojimą arba visiškai nutraukti gydymą LOQTORZI. Atminkite, kad tokie požymiai ir simptomai kartais pasireiškia vėliau – praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams po paskutinės dozės. Prieš pradėdamas gydymą gydytojas patikrins bendrąją Jūsų sveikatos būklę. Gydymo kurso metu Jums bus atliekami kraujo tyrimai.

Vartojant LOQTORZI pacientams, kuriems buvo atlikta pilnavidurio organo transplantacija (tokio kaip inkstas, plaučiai, širdis arba kepenys), gali pasireikšti transplantato atmetimas arba komplikacijos, įskaitant transplantato reakcijos į recipientą ligą (TRRL), žmonėms, kuriems buvo atlikta kaulų čiulpu (kamieninių ląstelių) transplantacija naudojant donoro (alogenines) kamienines ląsteles. Šios komplikacijos gali būti sunkios ir net mirtinos. Jos gali pasireikšti, jei tokia transplantacija Jums jau buvo atlikta arba bus atlikta ateityje. Gydytojas Jus stebės, ar nematyti tokių komplikacijų požymių ir simptomų, kurie gali būti tokie kaip odos išbėrimas, kepenų uždegimas, pilvo skausmas arba viduriavimas.

Vaikai ir paaugliai

LOQTORZI draudžiama vartoti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams, nes jis nėra ištirtas su jaunesniais nei 18 metų pacientais.

Kiti vaistai ir LOQTORZI

Pasakykite gydytojui arba slaugytojui

- Jeigu vartojate imuninę sistemą slopinančius vaistus, tokius kaip kortikosteroidai (pavyzdžiui, prednizonas). Šie vaistai gali trukdyti LOQTORZI poveikiui. Tačiau pradėjus gydymą LOQTORZI, gydytojas gali Jums skirti kortikosteroidų sumažinti šalutiniam poveikiui, kurį gali sukelti LOQTORZI. Kortikosteroidų Jums taip pat gali būti skirta prieš pradėdant vartoti LOQTORZI derinį su chemoterapija, siekiant išvengti ir (arba) gydyti pykinimą, vėmimą ir kitus chemoterapijos šalutinio poveikio reiškinius.
- Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri. Gydymo metu nepasitarę su gydytoju nevartokite jokių kitų vaistų.

Nėštumas

- Jeigu esate nėščia, LOQTORZI vartoti draudžiama, nebent tai būtų rekomendavęs gydytojas.
- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- LOQTORZI gali pakenkti negimusiam kūdikiui arba sukelti mirtį.
- Vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo LOQTORZI metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės dozės.

Žindymas

- Jeigu žindote kūdikį, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Negalima žindyti gydymo LOQTORZI metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės dozės.
- Nežinoma, ar LOQTORZI patenka į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

LOQTORZI gali daryti nedidelį poveikį Jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus dėl tokių galimų šalutinio poveikio reiškinių kaip svaigulys arba nuovargis. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, nebent tikrai jaučiatės gerai.

LOQTORZI sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Tačiau prieš leidžiant LOQTORZI, jis sumaišomas su tirpalu, kurio sudėtyje yra natrio. Pasikalbėkite su gydytoju, jeigu Jums kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

LOQTORZI sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto 6 ml flakone yra 1,2 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti LOQTORZI

LOQTORZI bus suleistas ligoninėje ar klinikoje prižiūrint gydytojui, turinčiam vėžio gydymo patirties.

Rekomenduojama dozė yra 240 mg kas 3 savaites. Gydytojas suleis Jums LOQTORZI į veną infuzijos (lašinės) būdu. Pirmą kartą infuzija truks apie 60 minučių. Vėlesnės dozės gali būti sutrumpintos iki maždaug 30 minučių.

Gydytojas nuspręs, kiek gydymo ciklą Jums reikia.

LOQTORZI skiriamas kartu su kitais priešvėžiniais vaistais. Pirmiausia Jums bus suleistas LOQTORZI, tada kiti vaistai.

Pamiršus atvykti susileisti LOQTORZI

Nedelsdami susisiekite su gydytoju arba ligonine, kad Jums būtų paskirtas naujas apsilankymo laikas. Labai svarbu, kad nepraleistumėte šio vaisto dozės.

Nustojus vartoti LOQTORZI

Nutraukus gydymą, vaisto poveikis gali nutrūkti. Nenutraukite LOQTORZI vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Paciento budrumo kortelė

Šiame pakuotės lapelyje esančią svarbią informaciją galite perkaityti paciento budrumo kortelėje, kurią Jums davė gydytojas. Labai svarbu, kad visada turėtumėte paciento budrumo kortelę ir parodytumėte ją savo partneriui arba slaugytojams.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau pagal dažnumą išvardyti sunkaus šalutinio poveikio reiškiniai, dėl kurių galima hospitalizacija arba mirtis.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Plaučių uždegimas (pneumonitas)
- Odos uždegimas (su imuniniu atsaku susijusios odos reakcijos)
- Kepenų uždegimas (hepatitas)
- Širdies raumens uždegimas (miokarditas)
- Raumenų uždegimas (miozitas)

- Storosios žarnos uždegimas (kolitas)
- Antinksčių uždegimas (antinksčių nepakankamumas)
- Inkstų uždegimas (nefritas)
- Sumažėjęs trombocitų skaičius (imuninės kilmės trombocitopenija)
- Skydliaukės uždegimas (hipertiroidizmas / tiroiditas)
- Skydliaukės uždegimas (hipotiroidizmas)
- Insuliną gaminančių ląstelių uždegimas (cukrinis diabetas / hiperglikemija)
- Hipofizės uždegimas (hipofizitas)
- Su infuzija susijusios reakcijos

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Kasos uždegimas (pankreatitas)
- Šlapimo pūslės uždegimas (cistitas)
- Sąnarių uždegimas (artritas / artralgija)

Problemų su kitomis kūno dalimis / kitas su imuniniu atsaku susiję šalutinis poveikis (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis, tačiau būtina pranešti vartojant šios klasės vaistus)

- Smegenų uždegimas (encefalitas), kurio simptomai gali būti sutrikimas, karščiavimas, atminties problemos ar traukulių priepuoliai.
- Miasteninis sindromas – būklė, kai raumenys nusilpsta ir greitai pavargsta.
- Nervų uždegimas, įskaitant Gijeno-Barė (*Guillain Barré*) sindromą: gali pasireikšti tokie simptomai kaip rankų ir kojų raumenų arba veido raumenų silpnumas, dvejinimasis akyse ir dilgčiojimas rankose ir kojose.
- Rabdomiolizė, kurios simptomais gali būti raumenų ir sąnarių sąstingis, raumenų spazmai.
- Organo transplantato atmetimas.
- Kraujagyslinio dangalo uždegimas (uveitas).

Jei Jums pasireiškė bet koks čia nurodytas šalutinis poveikis, kreipkitės skubios medicininės pagalbos arba nedelsdami susisieki su sveikatos priežiūros specialistu.

Klinikiniuose tyrimuose su toripalimabu buvo pranešta apie šiuos šalutinius reiškinius:

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjęs apetitas;
- svorio sumažėjimas;
- nuovargis;
- karščiavimas;
- kosulys
- pilvo skausmas;
- skausmas;
- pykinimas (šleikštulys);
- vėmimas;
- viduriavimas / kolitas (storosios žarnos uždegimas);
- vidurių užkietėjimas;
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- anemija (mažas eritrocitų skaičius);
- trombocitopenija (mažas trombocitų – ląstelių, kurios padeda kraujui krešėti – skaičius);
- leukopenija (mažas leukocitų skaičius);
- neutropenija (mažas neutrofilų – vieno iš leukocitų tipų – skaičius);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija (nosies ir gerklės infekcija);
- hiponatremija (mažas natrio kiekis kraujyje);
- hipoproteinemija (mažas baltymų kiekis kraujyje);
- hipokalemija (mažas kalio kiekis kraujyje, dėl kurio atsiranda silpnumas, raumenų spazmai, galūnių dilgčiojimas ir širdies ritmo sutrikimai);
- hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje);

- hiperurikemija (didelis šlapimo rūgšties, metabolizmo šalutinio produkto, kiekis kraujyje);
- hiperbilirubinemija (didelis bilirubino, eritrocitų irimo produkto, kiekis kraujyje, dėl kurio gali pagelsti oda ir akys);
- proteinurija (baltymų perteklius šlapime);
- hematurija (kraujas šlapime);
- išbėrimas, įskaitant odos uždegimą, niežėjimą, odos pūsles, lupimąsi arba opas, spuogus primenančios odos problemas;
- pruritas (niežėjimas);
- kaulų ir raumenų skausmas;
- hipotiroidizmas (nepakankama skydliaukės funkcija, pasireiškianti nuovargiu, svorio augimu, odos ir plaukų pakitimais);
- aritmija (sutrikęs arba nereguliarus širdies ritmas);
- nenormalūs kepenų funkcijos rodikliai;
- nenormalūs skydliaukės funkcijos rodikliai;
- nenormalūs lipidų kiekio kraujyje rodikliai;
- nenormalūs šlapimo rodikliai.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- vėmimas; pilvo pūtimas; refluksas; kraujas išmatose;
- sumažėjęs žarnyno turinio judėjimas arba žarnyno nepraeinamumas;
- opos arba deginimo pojūtis burnoje, dantenose, gerklėje arba stemplėje; burnos sausumas; dantų skausmas;
- padidėjęs skydliaukės aktyvumas;
- šaltkrėtis; gripą primenantys simptomai;
- skausmas (raumenų, kaulų, limfmazgių, krūtinės plote);
- akių sutrikimas (akių sausumas arba niežėjimas, katarakta);
- inkstų pažeidimas;
- oro trūkumas; plaučių uždegimas, aplink plaučius besikaupiantis skystis; kraujavimas iš nosies, atsikosėjimas krauju, viršutinių kvėpavimo takų užgulimas arba sudirgimas;
- trombocitų skaičiaus sumažėjimas (lengviau atsiranda mėlynės arba prasideda kraujavimas);
- miego problemos; nuotaikos pokyčiai;
- naktinis prakaitavimas; padidėjęs prakaitavimas;
- nervų uždegimas, sukeliantis tirpulį, silpnumą, dilgčiojimą arba deginantį skausmą; galvos skausmas; svaigulys;
- plaučių infekcija, šlapimo takų infekcija, infekcija (nežinomo tipo ar vietos), ausies infekcija, burnos grybelinė infekcija, pūslelinės viruso infekcija;
- pakitusios spalvos odos lopiniai (įskaitant sumažėjusią pigmentaciją, baltmę), plaukų slinkimas, odos sausumas, plaukų spalvos pasikeitimai, padidėjęs jautrumas saulės šviesai, odos lupimasis arba žaizdos;
- raumenų silpnumas;
- kepenų uždegimas;
- padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis; kraujo krešuliai; vėžio sukeltas skausmas;
- ausų sutrikimas; ausų skausmas, skambėjimas ausyse; klausos praradimas; akyse besiliejęs vaizdas;
- plaučių infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- skrandžio uždegimas;
- kasos uždegimas;
- I tipo diabetas, įskaitant diabetinę ketoacidozę;
- raumenų skausmas;
- jautrumas temperatūros pokyčiams, troškulys;
- sunkumas kvėpuoti, švokštimas, užkimimas;
- užgulti sinusai, nenormaliai skambantis balsas;
- su vaisto infuzija susijusios reakcijos;

- skonio pojūčio pokyčiai; mieguistumas; kalbėjimo sutrikimas;
- akies junginės uždegimas, dantenų uždegimas, odos ir poodinių audinių infekcijos;
- sąnarių uždegimas; disko išvarža; raumenų spazmai;
- kepenų skausmas, tulžies pūslės uždegimas;
- sumažėjęs antinksčių gaminamų hormonų išsiskyrimas; hipofizės, esančios ties smegenų pagrindu, uždegimas; skydliaukės uždegimas;
- skysčio kaupimasis aplink širdį; širdies raumens uždegimas; širdies raumens pažeidimas;
- kraujavimas iš naviko, naviko trūkimas;
- genitalijų edema, kapšelio edema;
- akies uždegimas (sukeliantis akies skausmą ir paraudimą), koordinuotų akių judesių problemos; regos nervo paburkimas;
- alerginė reakcija.

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- žarnyne besikaupiančios dujos, pojūčių praradimas burnoje, liežuvio paburkimas arba spalvos pakitimas;
- plaučius dengiančių sluoksnių uždegimas; padidėjęs skreplių kiekis;
- balso stygų sustorėjimas;
- divertikulitas;
- odos uždegimas (odos suragėjimas, kartais primenantis žvynelius; nuolatinis niežėjimas arba lupimasis; skausminga oda);
- raumenų uždegimas, galintis pasireikšti raumenų skausmu arba silpnumu (miozitas), kuris taip pat gali būti siejamas su bėrimu (dermatomiozitas);
- poodinių riebalų uždegimas, odos sumušimai;
- padidėjęs prieskydinės liaukos aktyvumas; sumažėjęs hipofizės aktyvumas;
- galūnių paralyžius, dėmesio sutrikimas;
- aortos išsipūtimas;
- sutrikusios mėnesinės;
- išskyros iš makšties arba odos niežėjimas ar skausmas makšties išorėje;
- klausos praradimas; pusiausvyros sutrikimo pojūtis;
- akių vokų paburkimas, niežėjimas; toliaregystė;
- infekcija (hepatito B paūmėjimas).

Kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą, jeigu Jums pasireiškė pirmiau išvardyti šalutinio poveikio reiškiniai.

Tyrimų rezultatų pokyčiai

Vartojant LOQTORZI vieno arba jo derinio, gali pasikeisti Jūsų gydytojo atliekamų tyrimų rezultatai. Pokyčiai gali būti tokie:

- nenormalūs kepenų funkcijos rodikliai (įskaitant padidėjusį kepenų fermentų aspartato aminotransferazės, alanino aminotransferazės, gama-gliutamil transferazės arba šarminės fosfatazės kiekį kraujyje);
- nenormalūs inkstų funkcijos rodikliai (padidėjęs kreatinino arba kitų šalutinių produktų, šlapalo rūgšties ir šlapalo kiekis kraujyje; padidėjęs ląstelių skaičius arba baltymų kiekis šlapime, normos neatitinkantis šalutinių produktų kiekis šlapime);
- padidėjęs fermentų, skaidančių riebalus, ir fermentų, skaidančių krakmolą, kiekis;
- sumažėjęs kalio, kalcio, natrio, magnio, chlorido, fosfato ir baltymų kiekis kraujyje;
- padidėjęs kalcio, kalio, magnio, natrio arba fosfato kiekis kraujyje;
- padidėjęs raumenų fermentų kiekis kraujyje;
- normos neatitinkantys skydliaukės funkcijos rodikliai; teigiami antikūnai prieš skydliaukę; padidėjęs svoris;
- normos neatitinkantis lipidų ir baltymų kiekis kraujyje;
- pasikeitusi kraujo rūgščių ir šarmų pusiausvyra;
- sumažėjęs kelių tipų kraujo ląstelių (leukocitų, eritrocitų, trombocitų) skaičius;

- padidėjęs leukocitų, neutrofilų kiekis; normos neatitinkantis eozinofilų kiekis, padidėjęs trombocitų skaičius;
- padidėjęs arba sumažėjęs endokrininių liaukų hormonų kiekis kraujyje;
- nenormalūs širdies rodikliai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti LOQTORZI

LOQTORZI bus suleistas ligoninėje ar klinikoje, už jo laikymą bus atsakingi sveikatos priežiūros specialistai.

Jeigu gausite LOQTORZI dėžutę, jį reikia laikyti tokiomis sąlygomis:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Po praskiedimo, praskiesto tirpalo nesuvartojus iš karto, jį galima laikyti kambario temperatūroje (20 °C–25 °C) iki 8 valandų arba 2 °C–8 °C temperatūroje iki 24 valandų nuo praskiedimo laiko iki suleidimo pabaigos. Į šiuos laikotarpius įskaičiuojamas laikas nuo praskiedimo pradžios iki suleidimo pabaigos.
- Nevartokite šio vaisto, jei jame yra matomų dalelių.
- Nelaikykite nesuvartoto vaisto pakartotiniam naudojimui. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

LOQTORZI sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra toripalimabas.

Viename 6 ml koncentrato infuziniam tirpalui flakone yra 240 mg toripalimabo.

Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 40 mg toripalimabo.

- Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgštis monohidratas, manitolis, polisorbatas 80, natrio chloridas, natrio citratas dihidratas (žr. 2 skyrių „LOQTORZI sudėtyje yra natrio“) ir injekcinis vanduo.

LOQTORZI išvaizda ir kiekis pakuotėje

LOQTORZI teikiamas kaip skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, kuriame nėra matomų dalelių.

Jis teikiamas dėžutėse, kuriose yra vienas stiklo flakonas, kuriame yra 6 ml koncentrato infuziniam tirpalui.

Registruotojas

Topalliance Biosciences Europe Limited
Ground Floor
Two Dockland Central
Guild Street

I.f.s.c.
Dublin 1
Co. Dublin
D01 K2C5
Airija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 30 14 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Nederland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Norge

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tlf: +353 89 942 9116

Österreich

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Ireland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Ísland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Sími: +353 89 942 9116

Italia

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

Κύπρος

Topalliance Biosciences Europe Limited
Τηλ: +353 89 942 9116

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 35 22 00

Šis lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Pasiruošimas prieš vartojimą

- Apžiūrėkite tirpalą ar jame nėra matomų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Tirpalas yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas. Jeigu yra matomų dalelių, flakona išmeskite.
- Prieš leidžiant į veną LOQTORZI praskieskite.
- Švirkštu ištraukite reikiamą LOQTORZI kiekį ir lėtai suleiskite į 100 ml infuzijos maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Išmaišykite praskiestą tirpalą atsargiai pavartydami. Nepurtykite. Galutinė praskiesto tirpalo koncentracija turi būti nuo 1 mg/ml iki 3 mg/ml.

Vartojimas

- Praskiestą tirpalą suleiskite į veną per infuzinę pompą, naudodami sterilia infuzinę sistemą su filtru (porų dydis – 0,2 mikrono arba 0,22 mikrono).
- Pirmoji infuzija: suleisti bent per 60 minučių.
- Kitos infuzijos: jei per pirmąją infuziją nepasireiškia jokių su infuzija susijusių reakcijų, kitas infuzijas galima atlikti per 30 minučių.
- Ta pačia intravenine linija negalima kartu vartoti kitų vaistinių preparatų.
- Jeigu skiriamas tą pačią dieną kaip ir chemoterapija, LOQTORZI turi būti suleistas prieš chemoterapiją.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.