

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LOQTORZI 240 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakons satur 240 mg toripalimaba (*toripalimab*).

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 40 mg toripalimaba.

Toripalimabs ir imūnglobulīna G4 (IgG4) humanizēta monoklonāla antivielas (mAb), ko ražo Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 6 ml flakons satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija un 1,2 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai iedzeltens šķīdums, kas būtībā nesatur redzamas daļiņas. Koncentrāta šķīduma pagatavošanai pH līmenis ir 5,5 – 6,5, un osmolalitāte ir 260-340 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

LOQTORZI kombinācijā ar cisplatīnu un gemcitabīnu ir paredzēts pirmās izvēles ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai metastātisku nazofaringeālu karcinomu, ko nevar ārstēt ķirurģiski vai ar staru terapiju.

LOQTORZI kombinācijā ar cisplatīnu un paklitakselu ir paredzēts pirmās izvēles ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar neoperējamu progresējošu, recidivējošu vai metastātisku barības vada plakanšūnu karcinomu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze vēža ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā LOQTORZI dozēšanas shēma ir 240 mg ik pēc 3 nedēļām (Q3W) kā intravenoza infūzija 60 minūšu laikā pirmajai infūzijai. Ja pirmās infūzijas laikā nerodas nozīmīgas ar infūziju saistītas reakcijas, nākamās infūzijas var ievadīt 30 minūšu laikā.

Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai maksimāli 24 mēnešus.

Devas pielāgošana

Ieteicamā pielāgošana, lai kontrolētu nevēlamās blakusparādības, ir norādīta 1. tabulā.

Skatiet arī citu, kopā ar LOQTORZI lietojamo zāļu aprakstus.

1. tabula. Ieteicamā LOQTORZI terapijas pielāgošana

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe¹	Terapijas pielāgošana
Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības		
Pneimonīts	2. pakāpe	Apturēt ²
	3. vai 4. pakāpe	Pilnībā pārtraukt
Caureja/kolīts	2. vai 3. pakāpe	Apturēt ²
	4. pakāpe	Pilnībā pārtraukt
Hepatīts	Aspartātaaminotransferāze (ASAT)/ alanīn aminotransferāze (ALAT) palielinās vairāk nekā 3 reizes un līdz pat līmenim, kas 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) vai Kopējais bilirubīns palielinās vairāk nekā 1,5 reizes un līdz pat līmenim, kas 3 reizes pārsniedz NAR	Apturēt ²
	ASAT vai ALAT palielinās līdz līmenim, kas 5 reizes pārsniedz NAR vai Kopējais bilirubīns palielinās līdz līmenim, kas 3 reizes pārsniedz NAR	Pilnībā pārtraukt
Endokrinopātijas	2.–4. pakāpes virsnieru mazspēja vai hipofizīts	Apturēt līdz klīniski stabilam stāvoklim, izmantojot hormonu aizstājterapiju ²
	3. vai 4. pakāpes hipertireoze vai tireoidīts	Apturēt līdz klīniski stabilam stāvoklim, izmantojot piemērotus medicīniskos pasākumus
	3.–4. pakāpes cukura diabēts	Apturēt līdz klīniski stabilam stāvoklim, izmantojot antihiperglikēmijas (insulīna) terapiju
	1.–4. pakāpes hipotireoze	Kontrolēt ar hormonu aizstājterapiju, nepārtraucot toripalimaba lietošanu
Nefrīts ar nieru darbības traucējumiem	2.–3. pakāpes paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Apturēt ²
	4. pakāpes paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Pilnībā pārtraukt
Eksfoliatīvi dermatoloģiski stāvokļi	Aizdomas par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) vai zāļu izraisītiem	Apturēt ²

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe ¹	Terapijas pielāgošana
Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības		
	izsitumiem ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)	
	Apstiprināts SJS, TEN vai DRESS	Pilnībā pārtraukt
Miokardīts	2., 3. vai 4. pakāpe	Pilnībā pārtraukt
Miozīts	2.–3. pakāpe	Apturēt vai pilnībā pārtraukt atkarībā no smaguma pakāpes ²
	4. pakāpe	Pilnībā pārtraukt
Citas nevēlamās blakusparādības (tostarp, bet ne tikai, neiroloģiska toksicitāte, pankreatīts, irīts, uveīts, ar imūnsistēmu saistīts cistīts un ar imūnsistēmu saistīts iekaisuma artrīts)	2.–3. pakāpe	Apturēt vai pilnībā pārtraukt atkarībā no veida un smaguma pakāpes ²
	4. pakāpe	Pilnībā pārtraukt
Ar infūziju saistītas reakcijas		
Ar infūziju saistītas reakcijas	1. vai 2. pakāpe	Pārtraukt vai palēnināt infūzijas ātrumu
	3. vai 4. pakāpe	Apturēt infūziju. Pilnībā pārtraukt

¹ Pamatojoties uz Nacionālā vēža institūta (National Cancer Institute – NCI) Vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) 5.0. versiju

² Atsākt LOQTORZI lietošanu pacientiem, kuriem pēc kortikosteroīdu pakāpeniskas samazināšanas smaguma pakāpe ir samazinājusies līdz 0.–1. pakāpei. Pilnībā pārtraukt lietošanu, ja 12 nedēļu laikā pēc steroīdu lietošanas uzsākšanas smaguma pakāpe nesamazinās zem 1. pakāpes vai nav iespējams samazināt prednizonu (vai ekvivalentu) līdz 10 mg dienā vai mazāk 12 nedēļu laikā pēc steroīdu lietošanas uzsākšanas, vai endokrinopātiju gadījumā nevar klīniski stabilizēt ar hormonu aizstājterapiju.

Pacienta karte

Visiem LOQTORZI parakstītājiem jāinformē pacienti par pacienta karti, paskaidrojot, kā rīkoties, ja rodas jebkādi ar imūnsistēmu saistīti nevēlamo blakusparādību simptomi. Ārsts izsniegs pacienta karti katram pacientam.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem, kuri ir 65 gadus veci vai vecāki, devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Nav pietiekamu datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, lai sniegtu ieteikumus par devām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Nav pietiekamu datu par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, lai sniegtu ieteikumus par devām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

LOQTORZI drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

LOQTORZI ir paredzētas tikai intravenozai lietošanai un ir jāievada infūzijas veidā. Pirmā infūzija jāievada 60 minūšu laikā ar infūzijas sūkni caur iestrādātu filtru (poru izmērs 0,2 mikroni vai 0,22 mikroni). Ja pirmās infūzijas laikā nerodas ar infūziju saistītas reakcijas, nākamās infūzijas var ievadīt 30 minūšu laikā.

Neievadiet vienlaikus citas zāles, izmantojot to pašu intravenozo sistēmu.

Ievadot vienā dienā ar ķīmijterapiju, LOQTORZI jāievada pirms ķīmijterapijas.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības

Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, kas var būt smagas vai letālas, var rasties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar antivielām, kas bloķē programmētas šūnu nāves proteīna-1/programmētas nāves liganda 1 (PD-1/PD-L1) ceļu, tostarp ar toripalimabu. Lai gan ar imūnsistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības parasti rodas ārstēšanas laikā ar PD-1/PD-L1 bloķējošām antivielām, simptomi var izpausties arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ar imūnsistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības var rasties jebkurā orgānā vai audos un vienlaikus var ietekmēt vairāk nekā vienu organisma sistēmu. Šajā sadaļā uzskaitītās svarīgās ar imūnsistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības neietver visas iespējamās smagas un letālas ar imūnsistēmu saistītās blakusparādības.

Lai nodrošinātu drošu PD-1/PD-L1 bloķējošo antivielu lietošanu, būtiska ir ar imūnsistēmu saistītu nevēlamo blakusparādību agrīna identificēšana un kontrole. Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas ar imūnsistēmu saistītu nevēlamo blakusparādību simptomi un pazīmes. Sākumstāvoklī un periodiski ārstēšanas laikā jānovērtē klīniskā bioķīmija, tostarp aknu enzīmi, kreatinīns un vairogdziedzera funkcija. Ja ir aizdomas par ar imūnsistēmu saistītām nevēlamām blakusparādībām, ir jāuzsāk atbilstoši izmeklējumi, lai izslēgtu alternatīvas etioloģijas, tostarp infekciju. Nekavējoties jāveic medicīniski pasākumi, tostarp vajadzības gadījumā konsultācijas ar speciālistiem.

Atkarībā no nevēlamās blakusparādības veida un smaguma pakāpes toripalimaba lietošana jāaptur vai pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja ārstēšana ar toripalimabu jāaptur vai pilnībā jāpārtrauc, ievadiet sistēmisku kortikosteroīdu terapiju (1 līdz 2 mg/kg dienā prednizonu vai ekvivalentu), līdz tiek panākta uzlabošanās līdz 1. pakāpei vai zemākai pakāpei. Ja ir aizdomas par miokardītu, uzsāciet lielas steroīdu devas lietošanu (piemēram, metilprednizolonu 1 g dienā intravenozi 3–5 dienas). Kad ir panākta uzlabošanās līdz 1. pakāpei vai zemākai pakāpei, uzsāciet pakāpenisku kortikosteroīdu samazināšanu. Apsveriet citu sistēmisku imūnsupresantu lietošanu pacientiem, kuru ar imūnsistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības netiek kontrolētas ar kortikosteroīdu terapiju. Endokrinopātiju gadījumā pēc nepieciešamības jāuzsāk hormonu aizstājterapija.

Ārstēšanu ar toripalimabu var atsākt 12 nedēļu laikā pēc pēdējās toripalimaba devas, ja nevēlamā blakusparādība ir samazinājusies līdz ≤1. pakāpei un kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤10 mg prednizona vai ekvivalenta dienā.

Ārstēšana ar toripalimabu ir pilnībā jāpārtrauc jebkuras 3. pakāpes ar imūnsistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības gadījumā, kas atkārtojas, un jebkuras 4. pakāpes ar imūnsistēmu saistītas nevēlamas toksicitātes gadījumā, izņemot endokrinopātijas, ko kontrolē ar aizstājējhormoniem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Toksicitātes kontroles vadlīnijas attiecībā uz nevēlamām blakusparādībām, kurām ne vienmēr ir nepieciešami sistēmiski steroīdi (piemēram, endokrinopātijas un ādas reakcijas), ir aplūkotas tālāk.

Pacienti ar jau esošu autoimūnu slimību (AIS) novērojuma pētījuma dati liecina, ka imūnās sistēmas mediētu nevēlamo blakusparādību risks pēc ārstēšanas ar imūno kontrolpunktu inhibitoriem var paaugstināties, salīdzinot ar risku pacientiem bez iepriekšējas AIS. Turklāt, bieži tiek novēroti fona AIS uzliesmojumi, tomēr, vairumā gadījumu tie ir viegli un kontrolējami.

Ar imūnsistēmu saistīts pneimonīts

Toripalimabs var izraisīt ar imūnsistēmu saistītu pneimonītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi. Ja ir aizdomas par pneimonītu, tas jāapstiprina ar radiogrāfisko attēlveidošanu un jāizslēdz citi cēloņi. Pacienti jāārstē ar toripalimaba terapijas pielāgošanu un kortikosteroīdiem, kā klīniski indicēts (skatīt 4.2. apakšpunktu un norādījumus par ārstēšanu ar kortikosteroīdiem iepriekš 4.4. apakšpunktā).

Ar imūnsistēmu saistīts kolīts

Toripalimabs var izraisīt ar imūnsistēmu saistītu kolītu, kas var izpausties ar caureju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nav kolīta pazīmju un simptomu, un jāārstē ar toripalimaba terapijas pielāgošanu, pretaurejas līdzekļiem un kortikosteroīdiem, kā klīniski indicēts (skatīt 4.2. apakšpunktu un norādījumus par ārstēšanu ar kortikosteroīdiem iepriekš 4.4. apakšpunktā). Pret kortikosteroīdiem rezidenta kolīta gadījumā apsveriet iespēju atkārtot infekcijas noteikšanas darbības, lai izslēgtu alternatīvas etioloģijas. Ir ziņots par citomegalovīrusa (CMV) infekciju/reaktivāciju pacientiem ar pret kortikosteroīdiem rezistentu ar imūnsistēmu saistītu kolītu, kuri saņem citas PD-1/PD-L1 bloķējošas antivielas.

Hepatotoksicitāte un ar imūnsistēmu saistīts hepatīts

Toripalimabs var izraisīt ar imūnsistēmu saistītu hepatītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro periodiski un kā indicēts, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, vai nerodas izmaiņas aknu darbībā. Pacienti jāārstē ar toripalimaba terapijas pielāgošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un kortikosteroīdiem, kā klīniski indicēts (skatīt norādījumus par ārstēšanu ar kortikosteroīdiem iepriekš 4.4. apakšpunktā).

Ar imūnsistēmu saistītas endokrinopātijas

Virsnieru mazspēja

Toripalimabs var izraisīt primāru un sekundāru virsnieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas virsnieru mazspējas klīniskās pazīmes un simptomi. 2.–4. pakāpes virsnieru mazspējas gadījumā toripalimaba lietošana jāpārtrauc, līdz pacients ir klīniski stabils, saņemot fizioloģisku hormonu aizstājterapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipofizīts

Toripalimabs var izraisīt ar imūnsistēmu saistītu hipofizītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Hipofizīts var izpausties ar akūtiem simptomiem, kas saistīti ar masveida izpausmēm, piemēram, galvassāpēm, fotofobiju vai redzes lauka defektiem. Hipofizīts var izraisīt hipopituitārismu. Pacienti jānovēro, vai nerodas hipofizīta pazīmes un simptomi. 2.–4. pakāpes hipofizīta gadījumā toripalimaba lietošana jāpārtrauc, līdz pacients ir klīniski stabils, saņemot fizioloģisku hormonu aizstājterapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Toripalimabs var izraisīt ar imūnsistēmu saistītus vairogdziedzera darbības traucējumus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanas laikā, un kā indicēts,

pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, vai nerodas vairogdziedzera darbības traucējumu pazīmes un simptomi.

Hipotireozi var ārstēt ar aizstājterapiju, nepārtraucot toripalimaba lietošanu, un bez kortikosteroīdiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tiroidīts var izpausties ar vienlaicīgu vairogdziedzera disfunkciju vai bez tās. Tiroidītu un hipertireozi var ārstēt simptomātiski, kas var ietvert vairogdziedzera nomākumu un/vai kortikosteroīdu terapiju akūta tireoidīta gadījumā. Toripalimaba lietošana jāpārtrauc $\geq$ 3. pakāpes tireoidīta vai hipertireozes gadījumā, līdz veikti nepieciešamie medicīniskie pasākumi un pacients ir klīniski stabils. Pacienti jānovēro, vai nerodas hipotireoze, kas var sekot hipertireozei vai tireoidītam. Lai nodrošinātu atbilstošu hormonu aizstājterapiju, jāuzrauga vairogdziedzera darbība un hormonu līmenis.

1. tipa cukura diabēts, kas var izpausties ar diabētisko ketoacidozi

Toripalimabs var izraisīt ar imūnsistēmu saistītu I tipa cukura diabētu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas hiperglikēmija vai citas diabēta pazīmes un simptomi. I tipa cukura diabēta gadījumā jāsāk ārstēšana ar insulīnu, kā klīniski indicēts, un pacientiem ar $\geq$ 3. pakāpes hiperglikēmiju toripalimaba lietošana jāpārtrauc. Ārstēšanu ar toripalimabu var atsākt, kad veikti medicīniskie pasākumi diabēta kontrolei, tostarp izmantojot insulīna terapiju, un pacients ir klīniski stabils (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūnsistēmu saistīts nefrīts

Toripalimabs var izraisīt ar imūnsistēmu saistītu nefrītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas izmaiņas nieru darbībā un jāizslēdz citi nieru darbības traucējumu cēloņi. Ārstēšana ar toripalimabu jāmodificē (skatīt 4.2. apakšpunktu) un jāsāk kortikosteroīdu lietošana, kā klīniski indicēts (skatīt norādījumus par ārstēšanu ar kortikosteroīdiem iepriekš 4.4. apakšpunktā).

Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās ādas reakcijas

Toripalimabs var izraisīt ar imūnsistēmu saistītus izsitumus vai dermatītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir ziņots par eksfoliatīvu dermatītu, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu, zāļu izraisītiem izsitumiem ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem un toksisku epidermas nekrolīzi, pacientiem, kuri saņēma PD-1/PD-L1 blokējošas antivielas.

Pacienti jānovēro, vai nerodas nevēlamās ādas reakcijas, un jāārstē ar toripalimaba terapijas pielāgošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un kortikosteroīdiem, kā klīniski indicēts (skatīt norādījumus par ārstēšanu ar kortikosteroīdiem iepriekš 4.4. apakšpunktā).

Ar imūnsistēmu saistīts miokardīts

Toripalimabs var izraisīt ar imūnsistēmu saistītu miokardītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas miokardīta pazīmes un simptomi. Ja ir aizdomas par miokardītu, nekavējoties jāuzsāk lielu steroīdu devu lietošana un jāveic tūlītēja kardioloģijas konsultācija ar diagnostikas darbībām saskaņā ar pašreizējām klīniskajām vadlīnijām. Pacienti jāārstē ar toripalimaba terapijas pielāgošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un kortikosteroīdiem, kā klīniski indicēts (skatīt norādījumus par ārstēšanu ar kortikosteroīdiem iepriekš 4.4. apakšpunktā). Apsveriet imūnsupresantu pievienošanu, ja stāvoklis neuzlabojas 48 stundu laikā pēc kortikosteroīdu terapijas sākuma.

Ar imūnsistēmu saistīts miozīts

Toripalimabs var izraisīt ar imūnsistēmu saistītu miozītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas miozīta pazīmes un simptomi. Ja ir aizdomas par miozītu, uzraugiet sērijas aldolāzi un kreatīna kināzi un apsveriet diagnostikas darbības saskaņā ar pašreizējām klīniskajām vadlīnijām. Pacienti jāārstē ar toripalimaba terapijas pielāgošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un kortikosteroīdiem, kā klīniski indicēts (skatīt norādījumus par ārstēšanu ar kortikosteroīdiem iepriekš 4.4. apakšpunktā).

Citas ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības

Ņemot vērā toripalimaba darbības mehānismu, var rasties citas potenciāli ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, tostarp potenciāli nopietni notikumi (piemēram, encefalīts, demielinizējoša neiropātija [tostarp Gijēna-Barē (Guillain Barré) sindroms] miastēniskais sindroms, sarkoidoze, vaskulīts, rabdomiolīze). Klīniski nozīmīgas ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots mazāk nekā 1% pacientu, kuri klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar

toripalimabu, ir pankreatīts, irīts, uveīts, ar imūnsistēmu saistīts iekaisuma artrīts un ar imūnsistēmu saistīts cistīts. Pacienti jānovēro, vai nerodas ar imūnsistēmu saistītu nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi, un jāārstē ar toripalimaba terapijas pielāgošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un kortikosteroīdiem, kā klīniski indicēts (skatīt norādījumus par ārstēšanu ar kortikosteroīdiem iepriekš 4.4. apakšpunktā).

Ar transplantātu saistītas nevēlamās blakusparādības

Pēcregistrācijas periodā pacientiem, kas ārstēti ar PD-1 inhibitoriem, ziņots par norobežota orgāna transplantāta atgrūšanu. Ārstēšana ar toripalimabu var palielināt atgrūšanas risku norobežota orgāna transplantāta saņēmējiem. Šiem pacientiem jāapsver ieguvums no ārstēšanas ar toripalimabu salīdzinājumā ar iespējamu orgāna atgrūšanas risku.

Pacientiem, kuri saņēmuši alogēnu hematopoētisko cilmes šūnu transplantāciju (HSCT) pirms vai pēc ārstēšanas ar PD-1/PD-L1 blokējošu antivielu, var rasties letālas un citas nopietnas komplikācijas. Ar transplantātu saistītas komplikācijas ietver hiperakūtu transplantāta reakcijas pret saimnieku slimību (GVHD), akūtu GVHD, hronisku GVHD, aknu vēnu oklūzīvu slimību pēc samazinātas intensitātes kondicionēšanas un febrilais sindroms bez identificēta infekcijas cēloņa, kura dēļ nepieciešama steroīdu lietošana. Šīs komplikācijas var rasties, neskatoties uz pārmaiņus veiktu terapiju ar PD-1/PD-L1 blokādi un alogēnu HSCT. Rūpīgi novērojiet pacientus, vai nav pierādījumu par ar transplantātu saistītām komplikācijām, un nekavējoties iejaucieties. Apsveriet ieguvumus un riskus, ārstējot ar PD-1/PD-L1 blokējošu antivielu pirms vai pēc alogēnas HSCT.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Toripalimabs var izraisīt smagas un potenciāli dzīvībai bīstamas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas ar infūziju saistītu reakciju pazīmes un simptomi. Pacienti jāārstē ar toripalimaba terapijas pielāgošanu un atbalsta aprūpes pasākumiem, kā klīniski indicēts (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kam ir ar infūziju saistītas reakcijas, var apsvērt premedikāciju ar pretvīrusu un antihistamīna līdzekļiem, lai mazinātu turpmāku ar infūziju saistītu reakciju risku.

Pacienti, kas izslēgti no klīniskajiem pētījumiem

Pacienti ar aktīvām infekcijām (aktīvu tuberkulozi vai B vai C hepatītu, vai HIV infekciju), imūnsistēmas traucējumiem (sistēmiski kortikosteroīdi > 10 mg prednizona ekvivalenta dienā 2 nedēļu laikā pēc randomizācijas), aktīvām, sistēmiskām autoimūnām slimībām (izņemot kontrolētu hipotireozu vai cukura diabētu), aktīvām vai neārstētām centrālās nervu sistēmas metastāzēm, austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas (ECOG) veiktspējas statusu (PS) ≥ 2 vai intersticiālu plaušu slimību anamnēzē nebija piemēroti iekļaušanai toripalimaba klīniskajos pētījumos. Informācija par pacientiem ar smagiem nieru vai vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Datu trūkuma dēļ toripalimabs šīm populācijām jālieto piesardzīgi, rūpīgi izvērtējot pacienta ieguvumu un riska attiecību.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur 1,2 mg polisorbāta 80 katrā 6 ml flakonā, kas atbilst 0,2 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tā kā toripalimabs tiek izvadīts no asinsrites katabolisma ceļā, nav sagaidāma metaboliska zāļu mijiedarbība. Toripalimabs nav citohroma P450 vai aktīvo vielu transportvielu substrāts. Toripalimabs nav citokīns un maz ticams, ka tas būs citokīnu modulators. Turklāt nav sagaidāma toripalimaba farmakokinētiskā (FK) mijiedarbība ar mazmolekulārām aktīvajām vielām. Nav pierādījumu par mijiedarbību, ko izraisītu nespecifisks antivielu lizosomu degradācijas klīrenss.

Pirms toripalimaba lietošanas sākšanas jāizvairās no sistēmisku kortikosteroīdu vai imūnsupresantu lietošanas, jo tie var ietekmēt toripalimaba farmakodinamisko aktivitāti un efektivitāti. Tomēr pēc toripalimaba lietošanas sākšanas var lietot sistēmiskus kortikosteroīdus vai citus imūnsupresantus, lai ārstētu ar imūnsistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kortikosteroīdus var lietot arī kā premedikāciju, ja toripalimabu lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju, kā pretvemšanas profilaksi un/vai lai mazinātu ar ķīmijterapiju saistītas nevēlamās reakcijas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar toripalimabu laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās toripalimaba devas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Nav datu par toripalimaba lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem ar toripalimabu nav veikti; tomēr pētījumi ar dzīvniekiem ir pierādījuši, ka PD-1/PD-L1 ceļa inhibīcija var palielināt ar imūnsistēmu saistītas atgrūšanas risku auglim tā attīstības laikā un izraisīt augļa nāvi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ir zināms, ka cilvēka imūnglobulīns G4 (IgG4) šķērso placentas barjeru; tādēļ toripalimabu potenciāli var pārnest no mātes uz augli tā attīstības laikā. Toripalimabu nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto efektīvu kontracepcijas metodi, ja vien klīniskais ieguvums neatsver iespējamo risku.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai toripalimabs izdalās mātes pienā. Ir zināms, ka antivielas (tostarp IgG4) izdalās mātes pienā; nav iespējams izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim, kas tiek barots ar krūti. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar toripalimabu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei. Ja sieviete izvēlas ārstēšanu ar toripalimabu, viņai jāiesaka nebarot bērnu ar krūti toripalimaba lietošanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās toripalimaba devas.

Fertilitāte

Pētījumi, lai novērtētu toripalimaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Toripalimabs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem pēc toripalimaba lietošanas ziņots par reiboni un nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Toripalimabs kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Toripalimaba drošums kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju tika novērtēts 403 pacientiem ar NPC vai barības vada plakanšūnu karcinomu (OSCC), kuri saņēma 240 mg toripalimaba ik pēc 3 nedēļām pētījumā JUPITER-02 vai JUPITER-06. Ārstēšanas ilguma mediāna šiem pacientiem bija 6,5 mēneši (diapazons no 1 dienas līdz 2,1 gadam). Biežums, kas norādīts zemāk un 2. tabulā, ir balstīts uz visām ziņotajām zāļu nevēlamajām blakusparādībām neatkarīgi no pētnieka novērtējuma par cēlonību. Šajā pacientu populācijā biežākās nevēlamās blakusparādības bija anēmija (44,9%), leukopēnija (41,7%), neutropēnija (39,0%), trombocitopēnija (30,3%), slikta dūša (29,8%), vemšana (27,3%), samazināta ēstgriba (23,8%), izsitumi (23,8%), nogurums (23,6%), normai neatbilstoši rādītāji aknu darbības testos (22,3%), hipotireoze (18,4%), aizcietējums (16,6%), neiropātija (15,1%), kolīts (14,1%), drudzis (13,6%), klepus (11,4%), nieze (11,4%), kreatinīna nieru klīrensa

samazināšanās (11,2%) un hiponatriēmija (10,2%). 3.–5. pakāpes nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem ar NPC bija 81,5% toripalimaba kombinētās terapijas gadījumā un 83,9% tikai ķīmijterapijas gadījumā, un pacientiem ar OSCC šis rādītājs bija 24,9% toripalimaba kombinētās terapijas gadījumā un 13,6% tikai ķīmijterapijas gadījumā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas toripalimaba monoterapijas vai toripalimaba kombinācijā ar ķīmijterapiju klīniskajos pētījumos, ir uzskaitītas 2. tabulā. Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klases un biežuma. Biežums ir definēts kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to smaguma samazināšanās secībā.

2. tabulā ir iekļautas tikai ar ārstēšanu saistītās zāļu nevēlamās blakusparādības. Nevēlamo blakusparādību biežums klīniskajos pētījumos ir balstīts uz jebkādu cēloņu izraisīto nevēlamo blakusparādību biežumu, kur daļai nevēlamo blakusparādību izraisīto notikumu var būt citi cēloņi, nevis šīs zāles, piemēram, slimība, citas zāles vai nesaistīti cēloņi. Klīniskajos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klases un biežuma.

Drošuma dati ir iegūti par 1 514 pacientiem, kuri tika pakļauti toripalimaba iedarbībai (no kuriem 1 100 pacienti saņēma toripalimaba monoterapiju un 514 pacienti saņēma to kombinācijā ar ķīmijterapiju) un kuriem vidējais (diapazons no 0,03 mēnešiem līdz 35,9 mēnešiem) toripalimaba iedarbības ilgums bija 7,0 mēneši un iedarbības ilguma mediāna 15 l., 2. vai 3. fāzes klīniskajos pētījumos bija 3,7 mēneši (starpkvartīļu diapazons 8,7 mēneši). Informāciju par galveno klīnisko pētījumu dalībnieku demogrāfiskajiem datiem un sākumstāvokļa raksturojumu skatīt 5.1. apakšpunktā.

Ja toripalimabu lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju, pirms ārstēšanas uzsākšanas skatiet attiecīgo kombinētās terapijas komponentu zāļu aprakstus.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar toripalimabu

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	augšējo elpceļu infekcija
Bieži	pneimonija, urīnceļu infekcija, infekcija (neprecizēta vieta vai patogēns), ausu infekcijas ¹ , zobu un mutes dobuma mīksto audu infekcijas ² , herpes simplex/herpes zoster infekcija
Retāk	konjunktivīts, gingivīts, ādas un zemādas audu infekcijas ³ , ādas infekcijas, bakterēmija, kāju pirkstu infekcija, nagu paronihija/dermatofitoze, osteomielīts, plaušu tuberkuloze
Reti	divertikulīts, B hepatīta reaktivācija, muskuļu abscess, urosepse
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Bieži	audzēja izraisītas sāpes
Retāk	audzēja hemorāģija, audzēja plīsums
Reti	mielodisplastisks sindroms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	anēmija, leikopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija
Bieži	leikocitoze, neitrofīlija, limfopēnija
Retāk	koagulopātija, kaulu smadzeņu mazspēja, mielosupresija
Reti	eozinopēnija, pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	paaugstināta jutība/seruma slimība
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	hipotireoze
Bieži	hipertireoze
Retāk	tiroidīts, virsnieru mazspēja/samazināts kortizola līmenis, vairogdziedzera darbības traucējumi (izņemot hipotireozi un hipertireozi), hipofīzīts/tukšo turku seglu (empty sella) sindroms

Reti	hiperparatireoze, hipopituitārisms
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba, hiponatriēmija, svara samazināšanās, hipoproteinēmija, hiperglikēmija, hipokalēmija, hiperurikēmija/podagra
Bieži	hipohlorēmija, hipomagnēmija, hipokalcēmija, hipofosfatēmija, hiperkalēmija, hiperkalcēmija, hipoglikēmija, dehidratācija
Retāk	elektrolītu līdzsvara traucējumi, hiperfosfatēmija, hipernatrēmija, skābju-sārnu līdzsvara traucējumi ⁴ , cukura diabēts, nepietiekams uzturs, hipovolēmija
Reti	hipolipidēmija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	hipersomnija/bezmiags
Retāk	depresija/disforija, trauksme
Reti	garīgi traucējumi, raustes traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	neuropātija ⁵
Bieži	reibonis, galvassāpes, neirotoksicitāte, garšas traucējumi
Retāk	miegainība, ģībonis, encefalopātija, epilepsija, trīce, atmiņas traucējumi, dizartrijs, nervu sistēmas traucējumi, runas traucējumi
Reti	uzmanības traucējumi, intrakraniāla asiņošana, paraplēģija
Acu bojājumi	
Bieži	neskaidra redze
Retāk	acs iekaisums ⁶ , acu kustību traucējumi, papilloedēma
Reti	blefarohalāze, glaukomatociklītiskas krīzes, hipermetropija, tīklenes asiņošana
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	ausu bojājumi ⁷
Retāk	vertigo, kurlums
Sirds funkcijas traucējumi	
Ļoti bieži	aritmija ⁸
Retāk	perikarda izsvīdums, sirds mazspēja/sirds disfunkcija, miokardīts/imūnmediēts miokardīts, miokarda bojājums/miokarda išēmija, diskomforta sajūta sirds apvidū
Reti	aortas vārstuļa slimība, sirdsdarbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	hipertensija, hipotensija/ortostatiska hipotensija, embolija un tromboze
Retāk	flebīts
Reti	aortas aneirisma, pietvīkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	klepus
Bieži	aizdusa, pneimonīts/imūnmediēta plaušu slimība/intersticiāla plaušu slimība, augšējo elpceļu darbības traucējumi ⁹ , hemoptīze, deguna asiņošana, pleiras izsvīdums, žagas, disfonija, alerģisks rinīts
Retāk	aizlikts deguns, elpošanas mazspēja, bronhu spazmas, deguna blakusdobumu patoloģija, pneimonijas aspirācija, palielināts krēpu daudzums, trahejas-barības vada fistula
Reti	hidrotorakss, pleirīts, balss saišu sabiezējums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	slikta dūša/dispepsija/eruktācija, vemšana, aizcietējums/dishēzija, kolīts/caureja, vēdera sāpes
Bieži	stomatīts, vēdera uzpūšanās/flatulence, sausa mute, disfāģija, zobu sāpes, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, gastroezofageālā refluksa slimība/hiperhlorhidrija
Retāk	zarnu aizsprostojums/subileuss, gastrīts, gastroenterīts, barības vada obstrukcija, pankreatīts, proktalģija, kuņģa darbības traucējumi, kuņģa čūla, kuņģa un zarnu trakta traucējumi, kuņģa paplašināšanās, kuņģa fistula, mutes dobuma hipoestēzija
Reti	koproma, barības vada čūla, aizkuņģa dziedzera darbības traucējumi, zarnu pneimatoze, pietūkusi mēle, mēles krāsas maiņa

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	hiperbilirubinēmija/dzelte
Bieži	hepatīts ¹⁰ , paaugstināts kopējais žultsskābju līmenis
Retāk	sāpes aknās, holecistīts, aknu steatoze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	izsitumi ¹¹ , nieze
Bieži	alopēcija, vitiligo, pigmentācijas traucējumi
Retāk	svīšana naktī, ādas bojājumi, ādas lobīšanās, hiperhidroze, sausa āda, ādas čūla, matu krāsas izmaiņas, psoriāze, fotosensitivitātes reakcija, ādas hiperpigmentācija
Reti	dermatomiozīts, leukodermija, neirodermīts, onihomadēze, ādas sāpes, pannikulīts, pemfigus, senila purpura, telangiektāzija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	muskuļu un skeleta sāpes
Bieži	muskuļu vājums, artrīts/samazināta locītavu kustību amplitūda/periartīts
Retāk	muskuļu spazmas, starpskriemeļu diska protrūzija, miozīts
Reti	veidojums ekstremitātē
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	proteīnūrija, hematūrija
Bieži	nieru bojājums/nefropātija
Retāk	pollakiūrija, hidronefroze, pielokāliktāze, urīnizvadkanāla paplašināšanās
Reti	neinfekciozs cistīts, hidroureters, imūnmediēts nieru darbības traucējums
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	labdabīga prostatas hiperplāzija, krūšu sāpes, dzimumorgānu tūska, sēklinieku tūska
Reti	hipomenoreja, menorāģija, menstruālā cikla traucējumi, neregulāras menstruācijas, prostatas kalcifikācija, vulvovagināls iekaisums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	nogurums, drudzis, sāpes ¹²
Bieži	tūska, gripai līdzīga slimība, sejas tūska, drebuļi, acu bojājumi ¹³
Retāk	sejas sāpes, pietūkums, temperatūras nepanesamība, slāpes
Reti	reakcijas ievadīšanas vietā, hiperplāzija, medicīniskās ierīces izraisītas sāpes, sekrēta izdalīšanās
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	normai neatbilstoši rādītāji aknu darbības testos, normai neatbilstoši rādītāji vairogdziedzera darbības testos, paaugstināts vai pazemināts lipīdu līmenis, normai neatbilstoši rādītāji urīna analīzē ¹⁴
Bieži	pazemināts kreatinīna renālais klīrenss, pazemināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs/paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis, normai neatbilstošs limfocītu skaits/normai neatbilstošs monocītu skaits, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, palielināta ķermeņa masa, paaugstināts lipāzes līmenis, normai neatbilstoši rādītāji elektrokardiogrammā, paaugstināts C reaktīvā proteīna līmenis, pozitīvs slēpto asiņu rādītājs, normai neatbilstoši rādītāji sirds izmeklējumos ¹⁵
Retāk	palielināts trombocītu skaits, pozitīvs antivielu pret vairogdziedzeri rādītājs, normai neatbilstošs eozinofilu skaits, paaugstināts prolaktīna līmenis asinīs, pazemināts testosterona līmenis asinīs, paaugstināts folikulus stimulējošā hormona līmenis asinīs, palielināts luteinizējošā hormona līmenis asinīs, samazināta urīna izdalīšanās
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Retāk	ar infūziju saistīta reakcija, kontūzija/muskuļu traumas, ribas lūzums

Tālāk minētie jēdzieni apzīmē saistītu notikumu grupu, kas raksturo medicīnisku stāvokli, nevis atsevišķu notikumu.

¹Ausu infekcijas ietver mastoidītu, miringītu un vidusauss iekaisumu

²Zobu un mutes dobuma mīksto audu infekcijas ietver mutes kandidozi, perikoronītu un periodontītu.

³Ādas un zemādas audu infekcijas ietver celulītu, folikulītu un zemādas abscesu.

⁴Skābju-sārmu līdzsvara traucējumi ietver metabolisko acidozi, metabolisko alkalozu un vielmaiņas traucējumus.

⁵Neiropātija ietver anestēziju, anosmiju, formikāciju, hipoestēziju, Lermīta (Lhermitte) sindromu, nervu bojājumu, perifēro neiropātiju, parestēziju, parosmiju, perifēro motoro neiropātiju, perifēro sensoro neiropātiju, peroneālo nervu paralīzi, mēles paralīzi, VI nerva darbības traucējumus, VI nerva bojājumus un balss saišu paralīzi.

⁶Acu iekaisums ietver acs iekaisumu, irītu, keratītu un uveītu.

⁷Ausu bojājumi ietver ausu sāpes, Eistāhija kanāla bojājumus, hipoakūziju, vidusauss iekaisumu, auss tecēšanu un troksni ausīs.

⁸Pamatojoties uz standartizēto vaicājumu, ietverot bradīaritmijas un tahīaritmijas.

⁹Augšējo elpceļu darbības traucējumi ietver kataru, rīkles sausumu, balsenes tūsku, balsenes sāpes, deguna nosprostošumu, rinālģiju, rinoreju un rīkles kairinājumu.

¹⁰Hepatīts ietver zāļu izraisītu aknu bojājumu, aknu mazspēju, aknu darbības traucējumus un imūnmediētu hepatītu.

¹¹Izsitumi ietver dermatītu, aknei līdzīgu dermatītu, alerģisku dermatītu, zāļu izraisītus izsitumus, ekzēmu, eritēmu, multiformu eritēmu, roku dermatītu, palmāri plantārās eritrodizestēzijas sindromu, papulas, izsitumus, niezošus izsitumus, eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulopapulārus izsitumus, papulārus izsitumus, pustulozus izsitumus, vezikulārus izsitumus, ādas aplikumus un nātreni.

¹²Sāpes ietver diskomforta sajūtu krūškurvī, sāpes krūškurvī, sāpes acīs, sāpes limfmezglos, ar sirdi nesaistītas sāpes krūškurvī, un sāpes.

¹³Acu bojājumi ietver kataraktu, diplopiju, sausu aci, acu niezi un acu pietūkumu.

¹⁴Normai neatbilstoši rādītāji urīna analīzēs ietver bilirubīna klātbūtni urīnā, kristālu klātbūtni urīnā, glikozes klātbūtni urīnā, paaugstinātu urīnvielas līmeni urīnā, nogulsnes urīnā, nogulšņu klātbūtni urīnā, paaugstinātu urīna bilirubīna līmeni, ketonu klātbūtni urīnā, paaugstinātu urobilinogēna līmeni urīnā un pozitīvu limfocītu rādītāju urīnā.

¹⁵Normai neatbilstoši rādītāji sirds izmeklējumos ietver paaugstinātu kreatīna fosfokināzes MB līmeni asinīs, paaugstinātu smadzeņu natriurētiskā peptīda līmeni un paaugstinātu troponīna līmeni.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Dati par tālāk norādītajām ar imūnsistēmu saistītām nevēlamām blakusparādībām ir iegūti par 403 pacientiem, kuri saņēma toripalimabu devā 240 mg Q3W kombinācijā ar platīna un gemcitabīna ķīmijterapiju (n=146) vai kombinācijā ar cisplatīnu un paklitakselu (n=257). Šo nevēlamo blakusparādību pārvaldības vadlīnijas ir aprakstītas 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Ar imūnsistēmu saistīts pneimonīts

Ar imūnsistēmu saistīts pneimonīts radās 3,2% (13/403) pacientu, kuri saņēma toripalimabu pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06, tostarp 2 (0,5%) pacientiem radās 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības un 7 (1,7%) pacientiem radās 2. pakāpes nevēlamās blakusparādības. Laika mediāna līdz pneimonīta rašanās sākumam bija 5,4 mēneši (diapazons no 1,3 līdz 16,6 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 2,8 mēneši (diapazons no 0,8 līdz 20,9 mēnešiem). Kortikosteroīdi tika lietoti 69,2% (9/13) pacientu. Toripalimaba lietošana tika pilnībā pārtraukta 3 (0,7%) pacientiem un apturēta 5 (1,2%) pacientiem. Ar imūnsistēmu saistīts pneimonīts izzuda 31,0% (4/13) pacientu.

Ar imūnsistēmu saistīts kolīts

Ar imūnsistēmu saistīts kolīts radās 0,7% (3/403) pacientu, kuri saņēma toripalimabu pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06, tostarp 2 (0,5%) pacientiem radās 3. pakāpes nevēlamās reakcijas un 1 (0,2%) pacientam radās 2. pakāpes nevēlamās blakusparādības. Laika mediāna līdz kolīta rašanās sākumam bija 3,7 mēneši (diapazons no 1,5 līdz 5,1 mēnesim). Ilguma mediāna bija 1,3 mēneši (diapazons no 1,3 līdz 1,3 mēnešiem). Kortikosteroīdi tika lietoti 66,7% (2/3) pacientu. Toripalimaba lietošana tika pilnībā pārtraukta 2 (0,5%) pacientiem un apturēta 1 (0,2%) pacientam. Ar imūnsistēmu saistīts kolīts izzuda 33% (1/3) no šiem pacientiem.

Hepatotoksicitāte un ar imūnsistēmu saistīts hepatīts

Ar imūnsistēmu saistīts hepatīts radās 2,0% (8/403) pacientu, kuri saņēma toripalimabu pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06, tostarp 2 (0,5%) pacientiem radās 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības, 5 (1,2%) pacientiem radās 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības un 1 (0,2%) pacientam radās 2. pakāpes nevēlamās blakusparādības. Laika mediāna līdz hepatīta rašanās sākumam bija 4,0 mēneši (diapazons no 0,7 līdz 22,7 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 0,6 mēneši (diapazons no 0,4 līdz 3,2 mēnešiem). Kortikosteroīdi tika lietoti 7 no 8 (87,5%) pacientiem. Toripalimaba lietošana

tika pilnībā pārtraukta 5 (1,2%) pacientiem un apturēta 2 (0,5%) pacientiem. Ar imūnsistēmu saistīts hepatīts izzuda 87,5% (7/8) no šiem pacientiem.

Ar imūnsistēmu saistītas endokrinopātijas

Ar imūnsistēmu saistīta virsnieru mazspēja radās 0,2% (1/403) pacientu, kuri saņēma toripalimabu pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06, tostarp 1 (0,2%) pacientam radās 3. pakāpes nevēlamā blakusparādība. Laiks līdz nevēlamās blakusparādības rašanās sākumam bija 2,0 mēneši. Šim pacientam tika lietoti kortikosteroīdi. Toripalimaba lietošana tika pilnībā pārtraukta.

Tiroidīts radās 2,0% (8/403) pacientu, kuri saņēma toripalimabu pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06, tostarp 4 (1,0%) pacientiem radās 2. pakāpes nevēlamās blakusparādības un 4 (1,0%) pacientiem radās 1. pakāpes nevēlamās blakusparādības. Laika mediāna līdz tiroidīta rašanās sākumam bija 5,9 mēneši (diapazons no 0,7 līdz 13,5 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 11,7 mēneši (diapazons no 7,4 līdz 17,8 mēnešiem). Kortikosteroīdi bija nepieciešami 1/8 (12,5%) pacientu, un hormonu aizstājterapija – 5/8 (62,5%) pacientu. Lietošana tika pilnībā pārtraukta 1/403 (0,2%) pacientu, un devas lietošana tika pārtraukta 1/403 (0,2%) pacientu. Tiroidīts izzuda 12,5% (1/8) no šiem pacientiem.

No pacientiem, kuri saņēma toripalimabu pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06, hipertireoze radās 2,0% (8/403) pacientu, un visi šie gadījumi bija 1. pakāpes nevēlamās blakusparādības. Laika mediāna līdz hipertireozes rašanās sākumam bija 6,5 mēneši (diapazons no 1,5 līdz 12,5 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,4 mēneši (diapazons no 0,7 līdz 3,7 mēnešiem).

Hipotireoze radās 17,1% (69/403) pacientu, kuri saņēma toripalimabu pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06, tostarp 46 (11,4%) pacientiem radās 2. pakāpes nevēlamās blakusparādības un 23 (5,7%) pacientiem radās 1. pakāpes nevēlamās blakusparādības. Laika mediāna līdz hipotireozes rašanās sākumam bija 5,9 mēneši (diapazons no 1,2 līdz 20,7 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 3,2 mēneši (diapazons no 0,4 līdz 30,6 mēnešiem). Vairogdziedzera hormonu aizstājterapija bija nepieciešama 72,5% (50/69) pacientu. Kortikosteroīdi tika lietoti 1/69 (1,4%) pacientu. Nevienam pacientam toripalimaba lietošana netika pilnībā pārtraukta, un 1,2% (5/403) pacientu toripalimaba lietošana tika īslaicīgi pārtraukta.

No pacientiem, kuri saņēma toripalimabu pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06, cukura diabēts radās 0,2% (1/403) pacientu, tostarp 1 (0,2%) pacientam radās 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības un nevienam pacientam neradās 2. pakāpes nevēlamās blakusparādības. Laiks līdz cukura diabēta rašanās sākumam bija 0,7 mēneši. Pacients nesaņēma kortikosteroīdus, bet tika ārstēts ar insulīnu. Pacientam toripalimaba lietošana netika pārtraukta ne pilnībā, ne uz laiku.

No pacientiem, kuri saņēma toripalimabu pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06, hipofizīts radās 0,2% (1/403) pacientu, un 1 (0,2%) pacientam radās 2. pakāpes nevēlamā blakusparādība. Laiks līdz hipofizīta rašanās sākumam bija 23,7 mēneši. Pacientam tika lietoti kortikosteroīdi, un toripalimaba lietošana netika pārtraukta ne pilnībā, ne uz laiku.

Ar imūnsistēmu saistītās nevēlamas ādas reakcijas

Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamas ādas reakcijas radās 9,4% (38/403) pacientu, kuri saņēma toripalimabu pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06, tostarp 12 (3,0%) pacientiem radās 3. pakāpes nevēlamas reakcijas un 8 (2,0%) pacientiem radās 2. pakāpes nevēlamas reakcijas. Laika mediāna līdz ar imūnsistēmu saistītu nevēlamu ādas reakciju rašanās sākumam bija 1,0 mēnesis (diapazons no 0,1 līdz 23,1 mēnesim). Ilguma mediāna bija 1,2 mēneši (diapazons no 0,1 līdz 13,1 mēnesim). Sistēmiski kortikosteroīdi bija nepieciešami 18,4% (7/38) pacientu, kuriem bija ar imūnsistēmu saistītas nevēlamas ādas reakcijas. Ar imūnsistēmu saistītu nevēlamu ādas reakciju dēļ toripalimaba lietošana tika pilnībā pārtraukta vai uz laiku pārtraukta 1,5% (6) pacientu. Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamas ādas reakcijas izzuda 73,7% (28/38) no šiem pacientiem.

Ar imūnsistēmu saistīts miokardīts

Ar imūnsistēmu saistīts miokardīts radās 0,7% (3/403) pacientu, kuri saņēma toripalimabu pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06, tostarp 2 (0,5%) pacientiem radās 4. pakāpes nevēlamas

blakusparādības un 1 (0,2%) pacientam radās 3. pakāpes nevēlamas blakusparādības. Laika mediāna līdz ar imūnsistēmu saistīta miokardīta rašanās sākumam bija 1,7 mēneši (diapazons no 1,4 līdz 4,1 mēnesim). Ilguma mediāna bija 1,3 mēneši (diapazons no 1,0 līdz 1,6 mēnešiem). Visi trīs pacienti, kuriem bija ar imūnsistēmu saistīts miokardīts, saņēma kortikosteroīdus. Divi pacienti pilnībā pārtrauca toripalimaba lietošanu, un nevienam pacientam dozēšana netika pārtraukta uz laiku. Ar imūnsistēmu saistīts miokardīts izzuda 33,3% (1/3) no šiem pacientiem.

Ar imūnsistēmu saistīts miozīts

Ar imūnsistēmu saistīts miozīts radās 0,5% (2/403) pacientu, kuri saņēma toripalimabu pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06, tostarp 2 (0,5%) pacientiem radās 3. pakāpes nevēlami notikumi un nevienam pacientam neradās 2. pakāpes nevēlami notikumi. Laika mediāna līdz ar imūnsistēmu saistīta miozīta rašanās sākumam bija 2,5 mēneši (diapazons no 1,2 līdz 3,9 mēnešiem). Abi pacienti, kuriem bija ar imūnsistēmu saistīts miozīts, saņēma kortikosteroīdus, un abiem tika pilnībā pārtraukta toripalimaba lietošana.

Ar imūnsistēmu saistīts nefrīts

Ar imūnsistēmu saistīts nefrīts radās 0,2% (1/403) pacientu, kuri saņēma toripalimabu pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06. Laiks līdz ar imūnsistēmu saistīta nefrīta rašanās sākumam bija 18,2 mēneši, un ilgums bija 3,3 mēneši. Pacientam ar imūnsistēmu saistītu nefrītu (4. pakāpe) bija nepieciešami sistēmiski kortikosteroīdi, un nefrīta dēļ toripalimaba lietošana tika pārtraukta. Šim pacientam nefrīts izzuda.

Citas ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības

Ar imūnsistēmu saistīts cistīts radās 0,5% (2/403) pacientu, kuri saņēma toripalimabu pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06, tostarp 1 (0,2%) pacientam radās 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības un 1 (0,2%) pacientam radās 1. pakāpes nevēlamās blakusparādības. Laika mediāna līdz ar imūnsistēmu saistīta cistīta rašanās sākumam bija 5,0 mēneši (diapazons no 3,4 līdz 6,6 mēnešiem). Pacientam ar 3. pakāpes cistītu bija nepieciešama kortikosteroīdu terapija, un šim pacientam arī tika pilnībā pārtraukta toripalimaba lietošana. Otram pacientam devas lietošana netika pārtraukta. Pacientam ar 3. pakāpes cistītu, kurš saņēma kortikosteroīdu terapiju, ar imūnsistēmu saistīts cistīts izzuda.

Ar infūziju saistītas reakcijas

No 403 pacientiem, kuri saņēma toripalimabu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju pētījumā JUPITER-02 vai JUPITER-06, ar infūziju saistītas blakusparādības radās 11 pacientiem (2,7%), tostarp 4. pakāpes (0,2%), 3. pakāpes (0,2%) un 2. pakāpes (0,5%) nevēlamas blakusparādības.

Kopumā ar infūziju saistītas reakcijas radās 28 (1,8%) no 1514 pacientiem, kas tika ārstēti ar toripalimabu, tostarp 4. pakāpes (0,07%) un 3. pakāpes (0,13%) reakcijas. Ar infūziju saistītu reakciju dēļ toripalimaba lietošana tika pilnībā pārtraukta 3 (0,2%) pacientiem. Biežākie ar infūziju saistītu reakciju simptomi ir drudzis, drebuļi, izsitumi, nieze, slikta dūša un hipotensija.

Imūngenitāte

Tāpat kā ar visiem terapeitiskajiem proteīniem, pastāv imūngenitātes potenciāls. Pacientiem, kuri saņēma toripalimabu, ārstēšanas laikā radušās antivielas pret toripalimabu tika konstatētas 8,7% (128/1479) izvērtējamo pārbaudīto pacientu. Nebija pierādījumu par klīniski nozīmīgu antivielu pret toripalimaba rašanās ietekmi uz tā farmakokinētiku. Visos pētījumos laika mediāna līdz ADA rašanās sākumam bija 46 dienas (diapazons no 14 līdz 506 dienām). Ir nepietiekams pacientu skaits, lai atbilstoši novērtētu ADA ietekmi uz efektivitāti.

Gados vecāki cilvēki

No 403 pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar toripalimabu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, 73,2% (295/403) bija jaunāki par 65 gadiem un 26,8% (108/403) bija 65 gadus veci vai vecāki.

Netika novērotas vispārējas atšķirības attiecībā uz drošumu starp pacientiem, kas bija ≥ 65 gadus veci, un jaunākiem pacientiem, kuri saņēma toripalimabu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01FF13

Darbības mehānisms

Toripalimabs ir humanizēta IgG4 monoklonāla antivielā, kas saistās ar PD-1 receptoriem un bloķē to mijiedarbību ar PD-L1 un PD-L2, atbrīvojot PD-1 ceļa izraisītu imūnās atbildes reakcijas inhibīciju, tostarp pretaudzēju imūnās atbildes reakciju. PD-1 ligandu PD-L1 un PD-L2 saistīšanās ar PD-1 receptoriem, kas atrodas uz T šūnām, kavē T šūnu proliferāciju, citokīnu veidošanos un citotoksisko aktivitāti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Nazofaringeāla karcinoma

Toripalimaba efektivitāte kombinācijā ar cisplatīnu un gemcitabīnu tika pētīta JUPITER-02, randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 289 pacienti ar metastātisku vai recidivējošu, lokāli progresējošu nazofaringeālu karcinomu (NPC), kam nav piemērota ārstnieciskā terapija un kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku ķīmijterapiju recidivējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai. Pacienti ar recidivējošu NPC pēc terapijas ar ārstniecisku nolūku bija jābūt vismaz 6 mēnešu intervālam starp pēdējo staru terapijas vai ķīmijterapijas devu un recidīvu. Pacienti ar autoimūnu slimību, izņemot stabilu hipotireozi vai I tipa diabētu, un pacienti, kuriem bija nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, nebija piemēroti.

Randomizācija tika stratificēta saskaņā ar ECOG PS (0 pret 1) un slimības stadiju (recidivējoša pret metastātisku), iestājoties pētījumā. Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu vienu no šīm ārstēšanas metodēm:

- Toripalimabs 240 mg intravenozi 1. dienā kombinācijā ar cisplatīnu 80 mg/m² 1. dienā un gemcitabīnu 1 000 mg/m² 1. un 8. dienā ik pēc 3 nedēļām līdz 6 cikliem, kam seko toripalimabs 240 mg reizi 3 nedēļās, vai
- placebo intravenozi 1. dienā kombinācijā ar cisplatīnu 80 mg/m² 1. dienā un gemcitabīnu 1 000 mg/m² 1. un 8. dienā ik pēc 3 nedēļām līdz 6 cikliem, kam seko placebo reizi 3 nedēļās.

Ārstēšana ar toripalimabu vai placebo turpinājās līdz slimības progresēšanai atbilstoši atbildes reakcijas

novērtēšanas kritērijiem norobežotos audzējos (RECIST) v1.1 (izņēmums norādīts tālāk), nepieņemamai toksicitātei vai līdz 2 gadiem. Toripalimaba ievadīšana bija atļauta pēc radiogrāfiski apstiprinātas progresēšanas, ja saskaņā ar pētnieka novērtējumu pacientam rastos ieguvums. Audzēju novērtējumi tika veikti ik pēc 6 nedēļām pirmos 12 mēnešus un pēc tam ik pēc 9 nedēļām. Galvenais efektivitātes iznākuma rādītājs bija maskētās neatkarīgās pārskata komitejas (Blinded Independent

Review Committee, BIRC) novērtētā dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) saskaņā ar RECIST v1.1.

Pētījuma populācijas raksturojums bija: vecuma mediāna 48 gadi (diapazons: 19 līdz 72), 4,8% vecumā 65 gadi vai vairāk, 83% vīrieši, 100% aziāti un ECOG PS 0 (57%) vai 1 (43%). Aptuveni 86% pētījuma populācijas randomizācijas laikā bija metastātiska slimība ar histoloģiskiem NPC apakštīpiem, tostarp 98% nekeratinizējoša, 1% keratinizējoša plakanšūnu karcinoma un 1% neklasificēta NPC/cita. Lielākajai daļai (63%) pacientu bija Epšteina-Barra vīrusa (EBV) titri serumā bija ≥ 2000 V/ml.

Pētījums uzrādīja statistiski nozīmīgus uzlabojumus BIRC novērtētajā PFS un OS pacientiem, kuri tika randomizēti toripalimaba kombinācijai ar cisplatīnu/gemcitabīnu, salīdzinot ar cisplatīna un gemcitabīna kombināciju ar placebo.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 3. tabulā, 1. attēlā un 2. attēlā.

3. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā JUPITER-02

Mērķa kritēriji ¹	Toripalimabs + cisplatīns/gemcitabīns N=146	Placebo + cisplatīns/gemcitabīns N=143
BIRC novērtētā dzīvildze bez progresēšanas (PFS)		
PFS notikumu skaits (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
PFS mediāna, mēneši (95% TI)	21,4 (11,7, NE)	8,2 (7,0, 9,8)
Riska attiecība (95% TI) ²	0,52 (0,37, 0,73)	
Nominālā p vērtība ³	< 0,0001	
Vispārējā dzīvildze (OS)		
Nāves gadījumu skaits (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
OS mediāna, mēnešos (95% TI)	NE (38,7, NE)	33,7 (27,0, 44,2)
Riska attiecība (95% TI) ²	0,63 (0,45, 0,89)	
p vērtība ³	0,0083	

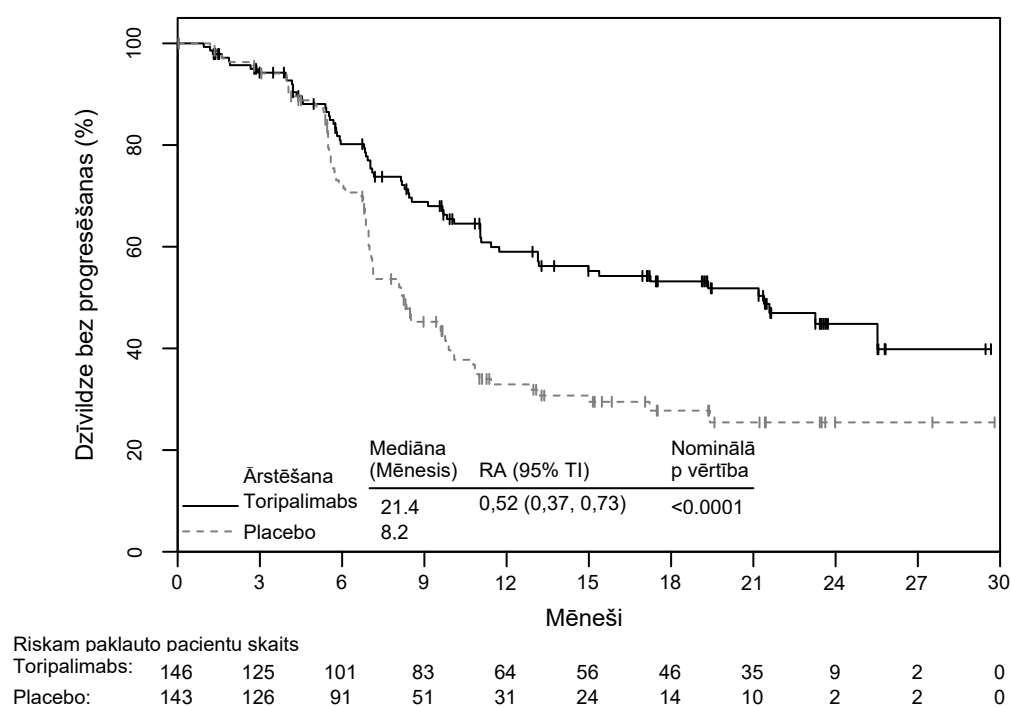
¹Galīgās PFS analīzes rādītāji ir pamatoti ar datiem, kuru apkopošanas beigu datums ir 2021. gada 08. jūnijs, un galīgās OS analīzes rādītāji ir pamatoti ar datiem, kuru apkopošanas beigu datums ir 2022. gada 18. novembris.

²Riska attiecība un tās ticamības intervāls tika aprēķināts, izmantojot stratificētu Koksas (Cox) proporcionālā riska modeli.

³Divpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificētu log-rank testu.

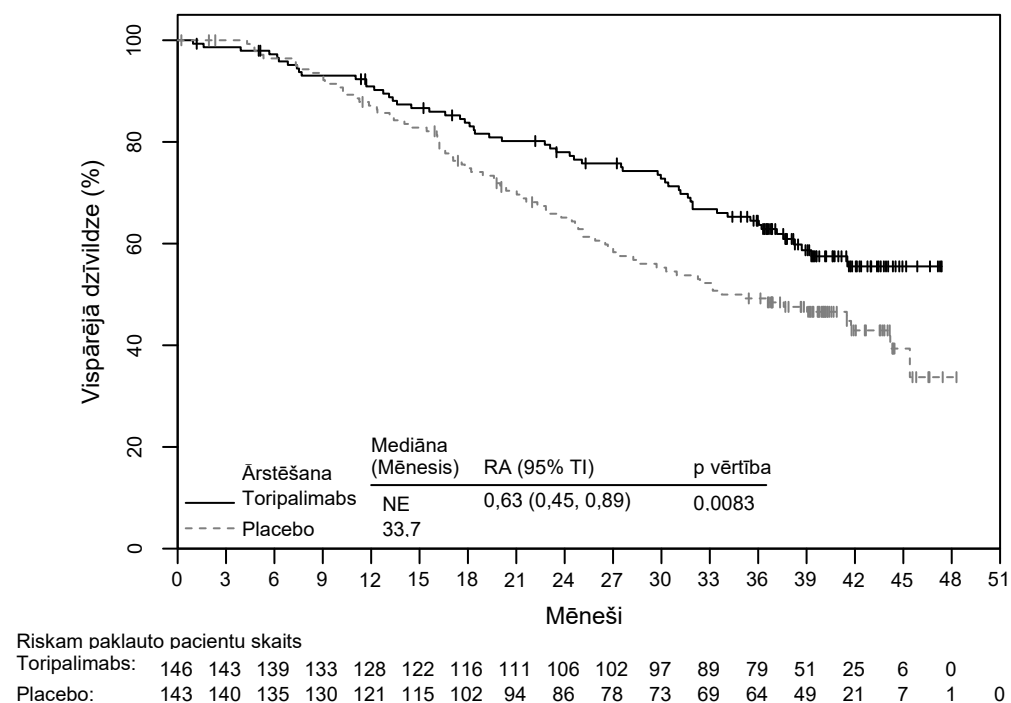
BIRC=maskētā neatkarīgā pārskata komiteja; TI= ticamības intervāls; NE=nav novērtējams

1. attēls. Kaplana-Meijera līknes BIRC novērtētajai PFS pētījumā JUPITER-02



datu apkopošanas beigu datums: 2021. gada 08. jūnijs

2. attēls. Kaplana-Meijera līknes vispārējās dzīvildzes rādītājiem pētījumā JUPITER-02



datu apkopošanas beigu datums: 2022. gada 18. novembris

PFS un OS izpētes apakšgrupu analīzēs, pamatojoties uz PD-L1 ekspresiju vai EBV titriem, ārstēšanas ietekmes apjoms visās pacientu apakšgrupās bija līdzīgs.

Gados vecāku pacientu populācija

Neliela daļa pacientu (4,8%; 14/289) bija vecumā ≥ 65 gadi. Dati ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju.

Barības vada plakanšūnu karcinoma

Toripalimaba efektivitāte kombinācijā ar paklitakselu un cisplatīnu tika pētīta JUPITER-06, randomizētā, daudzcentru, viena reģiona, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 514 pacienti ar metastātisku vai recidivējošu, lokāli progresējošu barības vada plakanšūnu karcinomu (OSCC) un kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku ķīmijterapiju recidivējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai. Pacientiem ar recidivējošu OSCC pēc terapijas ar ārstniecisku nolūku bija jābūt vismaz 6 mēnešu intervālam starp pēdējo adjuvantas, neoadjuvantas ķīmijterapijas, apstarošanas vai ķīmijterapijas devu un recidīvu vai vismaz 12 mēnešu intervālam starp pēdējo adjuvantas ķīmijterapijas/ķīmijterapijas un staru terapijas apvienojuma devu ar paklitakselu un cisplatīnu. Pacienti ar autoimūnu slimību, izņemot stabilu hipotireozu vai I tipa diabētu, un pacienti, kuriem bija nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, nebija piemēroti.

Randomizācija tika stratificēta saskaņā ar ECOG PS (0 pret 1) un iepriekšēju staru terapiju (jā pret nē). Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu vienu no šīm ārstēšanas metodēm:

- Toripalimabs 240 mg intravenozi kombinācijā ar paklitakselu 175 mg/m² intravenozi un cisplatīnu 75 mg/m² intravenozi 1. dienā ik pēc 3 nedēļām 4 līdz 6 ciklus, kam seko toripalimabs 240 mg reizi 3 nedēļās, vai
- placebo intravenozi kombinācijā ar paklitakselu 175 mg/m² intravenozi un cisplatīnu 75 mg/m² intravenozi 1. dienā ik pēc 3 nedēļām 4 līdz 6 ciklus, kam seko placebo reizi ik pēc 3 nedēļām.

Ārstēšana ar toripalimabu vai placebo turpinājās līdz slimības progresēšanai atbilstoši RECIST v1.1, nepieņemamai toksicitātei (ar tālāk norādīto izņēmumu) vai maksimāli 2 gadus. Audzēju novērtējumi tika veikti ik pēc 6 nedēļām pirmos 12 mēnešus un pēc tam ik pēc 9 nedēļām. Papildu primārie mērķa kritēriji bija maskētās neatkarīgās pārskata komitejas (Blinded Independent Review Committee, BIRC) novērtētā dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) saskaņā ar RECIST v1.1 un OS.

Pētījuma populācijas raksturojums bija: vecuma mediāna 63 gadi (diapazons: 20 līdz 75), 38% vecumā 65 gadi vai vairāk, 85% vīrieši, 100% aziāti un ECOG PS 0 (26%) vai 1 (74%). Septiņdesmit deviņiem procentiem pacientu, iestājoties pētījumā, bija metastātiska slimība.

BIRC noteiktās PFS galīgās analīzes rezultāti uzrādīja statistiski nozīmīgu OS galīgajā analīzē (datu apkopošana līdz 2023. gada 23. februārim) pētījums uzrādīja pastāvīgu OS uzlabošanos (RA 0,72; 95% TI 0,58–0,88).

OS un BIRC noteiktie PFS efektivitātes rezultāti ir apkopoti tālāk 4. tabulā, 3. attēlā un 4. attēlā.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā JUPITER-06

	Toripalimabs + paklitaksels/cisplatīns N = 257	Placebo + paklitaksels/cisplatīns N = 257
Vispārējā dzīvildze (OS)¹		
OS notikumu skaits (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
OS mediāna, mēneši (95% TI)	17,7 (14,6, 20,8)	12,9 (11,6, 14,1)
Riska attiecība (95% TI) ²	0,72 (0,58, 0,88)	
p vērtība ³	0,0016	
BIRC novērtētā dzīvildze bez progresēšanas (PFS)⁴		
PFS notikumu skaits (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
PFS mediāna, mēneši (95% TI)	5,7 (5,6, 7,0)	5,5 (5,2, 5,6)
Riska attiecība ² (95% TI)	0,58 (0,46, 0,74)	
p vērtība ³	< 0,0001	

¹OS galīgās analīzes datu apkopošanas beigu datums bija 2023. gada 23. februāris.

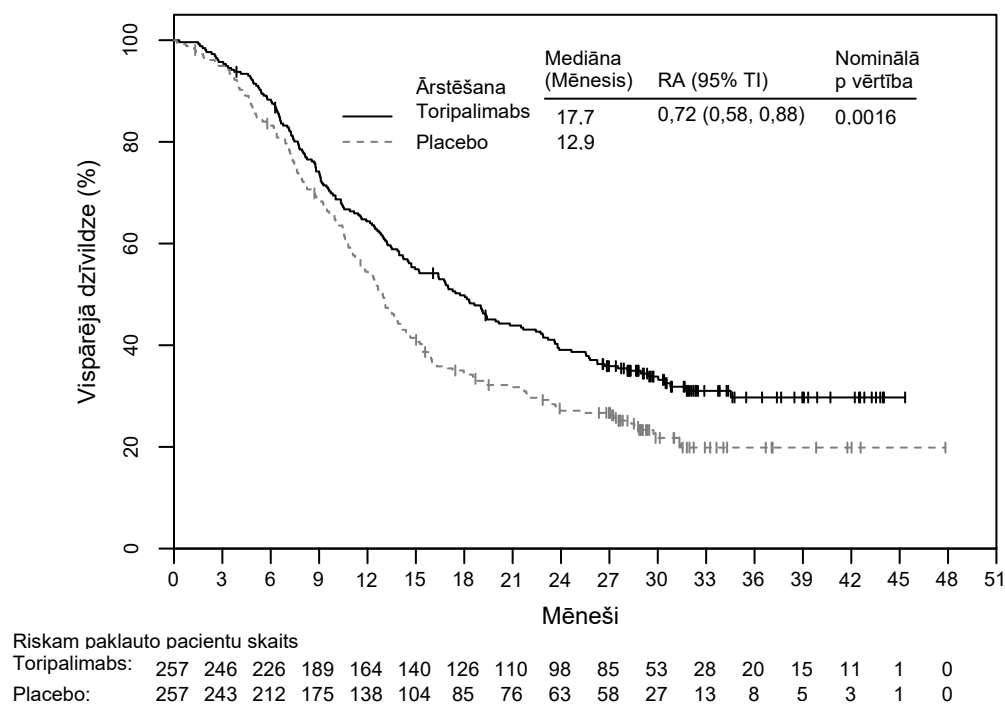
²Riska attiecība un tā ticamības intervāls tika aprēķināti, izmantojot stratificētu Koks (Cox) proporcionālā riska modeli.

³Divpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificēto log-rank testu.

⁴PFS galīgās analīzes datu apkopošanas beigu datums bija 2021. gada 22. marts.

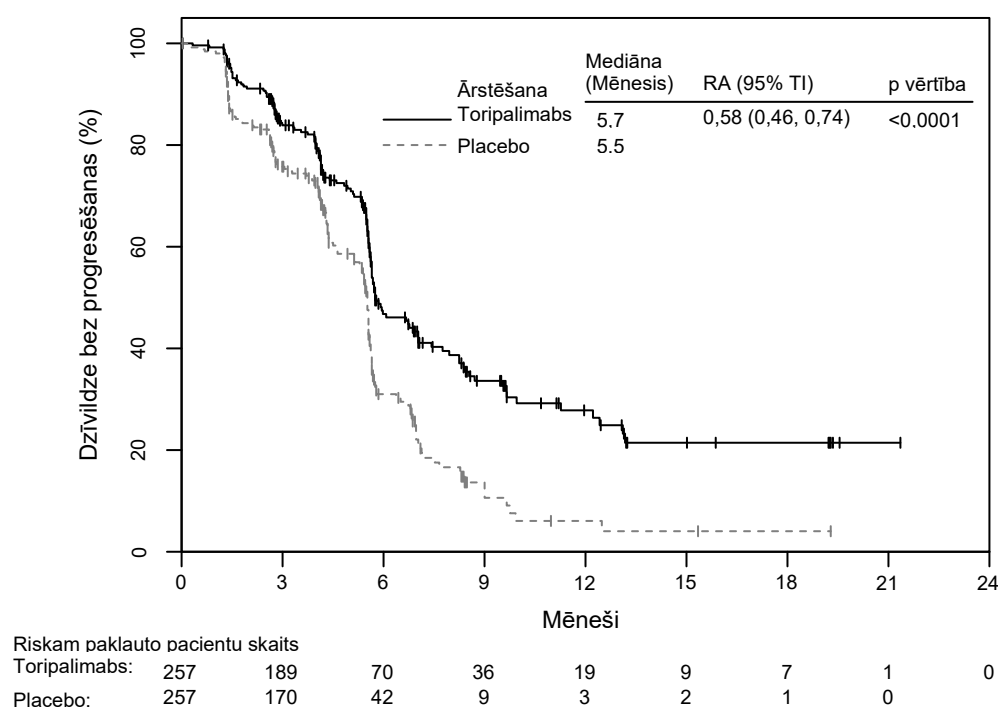
BIRC=maskētā neatkarīgā pārskata komiteja; TI= ticamības intervāls

3. attēls. Kaplana-Meijera līknes vispārējās dzīvildzes rādītājiem pētījumā JUPITER-06



datu apkopošanas beigu datums: 2023. gada 23. februāris

4. attēls. Kaplana-Meijera līknes BIRC novērtētajai PFS pētījumā JUPITER-06



datu apkopošanas beigu datums: 2021. gada 22. marts

Efektivitāte un PD-L1 status

PFS un OS izpēti apakšgrupu analīzēs ārstēšanas ietekmes apjoms bija līdzīgs visās pacientu apakšgrupās, pamatojoties uz PD-L1 ekspresiju.

Gados vecāku pacientu populācija

195 pacienti (38%) bija 65 gadus veci vai vecāki. Netika novērotas vispārējas atšķirības attiecībā uz efektivitāti starp pacientiem, kas bija ≥ 65 gadus veci, un jaunākiem pacientiem, kuri saņēma toripalimabu kombinācijā ar paklitakselu/cisplatīnu.

Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par LOQTORZI visās pediatrikās populācijās visu slimību ārstēšanā ļaundabīgo audzēju kategorijā (izņemot CNS, hematopoētiskos un limfoidos audus un melanomu) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Toripalimaba farmakokinētika tika raksturota, izmantojot populācijas PK analīzi, kas ietvēra datus no 574 pacientiem 5 klīniskos pētījumos ar dažādiem norobežotiem audzējiem, kuri saņēma fiksētu devu (80 līdz 480 mg Q2W vai Q3W) vai devu atkarībā no ķermeņa masas (diapazons: 1 līdz 10 mg/kg Q2W), tostarp 92 pacientiem ar NPC un 236 pacientiem ar OSCC, kuri saņēma toripalimabu 240 mg devās ik pēc 3 nedēļām attiecīgi pētījumos JUPITER-02 un JUPITER-06.

Toripalimaba farmakokinētiskie parametri ir norādīti kā ģeometriskais vidējais (variācijas koeficients [CV]%), ja nav norādīts citādi.

Uzsūkšanās

Toripalimabu ievada intravenozā ceļā; tāpēc tas ir pilnībā biopieejams.

Izkliede

Toripalimabs galvenokārt izkļiedējas plazmā ar vidējo ģeometrisko izkļiedes tilpumu stabilā stāvoklī aptuveni 3,8 l (CV=27,4%).

Biotransformācija

Īpaši metabolisma pētījumi netika veikti. Paredzams, ka toripalimabs kā monoklonāla antivielas tiks metabolizēts mazos peptīdos, aminoskābēs un mazos ogļhidrātos, izmantojot kataboliskos ceļus vai receptoru mediētu endocitozi. Noārdīšanās produkti tiek izvadīti caur nierēm vai atgriezti barības vielās bez bioloģiskas ietekmes.

Eliminācija

Toripalimaba farmakokinētika atbilda 2 nodalījumu modelim ar laikā mainīgu klīrensu (CL). Vidējais CL bija 12,01 ml/h (CV = 27%) pēc pirmās devas un 8,49 ml/h (CV = 24,4%) stabilā stāvoklī. Galīgās pussabrukšanas perioda ģeometriskā vidējā vērtība (CV%) stabilā stāvoklī ir 14 dienas (32,5%), lietojot toripalimabu 240 mg Q3W.

Linearitāte/nelinearitāte

Toripalimaba iedarbība, kas izteikta ar maksimālo koncentrāciju (C_{max}), palielināja devu proporcionāli devu diapazonā no 80 līdz 480 mg Q2W. Ģeometriskā vidējā minimālā koncentrācija (C_{min}) stabilā stāvoklī populācijas PK modelī tika novērtēta kā 26,3 µg/ml pacientiem, kuri saņēma 240 mg ik pēc 3 nedēļām. C_{min} vidējā uzkrāšanās stabilā stāvoklī ir 2,7 reizes lielāka nekā C_{min} pēc pirmās devas.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Toripalimaba iedarbības un atbildes reakcijas attiecības attiecībā uz efektivitāti būtībā ir vienādas visā iedarbības diapazonā, kas sasniegts nazofaringeālās karcinomas gadījumā pētījumā JUPITER-02 un attiecībā uz OSCC pētījumā JUPITER-06. Toripalimaba iedarbības un atbildes reakcijas attiecības attiecībā uz drošumu uzrādīja negatīvas (apgrieztas) attiecības sasniegtās iedarbības diapazonā; tomēr tas, iespējams, ir artefakts, kas atspoguļo toripalimaba uzkrāšanos.

Paredzamais pilnais PD-1 receptoru noslogojums imūnsūnās tika sasniegts pie iedarbības, kas bija zemāka par vidējo minimālo koncentrāciju pēc pirmās devas un stabilā stāvoklī ar devu 240 mg Q3W.

Īpašas populācijas

Klīniski nozīmīgas atšķirības toripalimaba farmakokinētikā netika novērotas atkarībā no vecuma (diapazons: 19 līdz 85 gadi), ķermeņa masas (diapazons: 39 līdz 164 kg), dzimuma, vienlaicīgas ķīmijterapijas, viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, viegliem aknu darbības traucējumiem, audzēju slodzes un primārā vēža.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme, pamatojoties uz aprēķināto kreatinīna klīrensu, uz toripalimaba klīrensu un izkļiedes tilpumu tika novērtēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi. Netika konstatētas klīrensa vai izkļiedes tilpuma atšķirības pacientiem ar viegliem (CL_{Cr} 60 līdz 89 ml/min; n=483) vai vidēji smagiem (CL_{Cr} 30 līdz 59 ml/min; n=114) nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību. Smagu (CL_{Cr} 15 līdz 29 ml/min) nieru darbības traucējumu ietekme uz toripalimaba farmakokinētiku nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Izmantojot Nacionālā vēža institūta nevēlamo notikumu vispārējo terminoloģijas kritēriju (NCI CTCAE) klasifikācijas sistēmu aknu darbības traucējumu novērtēšanai, tika novērtēta aknu darbības traucējumu ietekme uz toripalimaba klīrensu un izkļiedes tilpumu, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi. Netika konstatētas klīrensa vai izkļiedes tilpuma atšķirības pacientiem ar viegliem (1. pakāpe, n=166) aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis līdz 1,5 reizēm pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) vai kopējais bilirubīna līmenis normas robežās un aspartāta transamināzes (ASAT) līmenis vai alanīna transamināzes (ALAT) > 1 un ≤ 3 NAR), salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Toripalimaba klīniskajos pētījumos bija iekļauts ierobežots skaits pacientu ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (2. pakāpe, n=1; kopējais bilirubīna līmenis > 1,5 līdz 3 reizes lielāks par NAR un jebkāds ASAT līmenis) un nebija iekļauti pacienti ar smagiem

aknu darbības traucējumiem (3. pakāpe; kopējais bilirubīna līmenis > 3 reizes augstāks par NAR un jebkāds ASAT līmenis).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nav veikti pētījumi, lai pārbaudītu toripalimaba iespējamo kancerogenitāti vai genotoksicitāti.

Nav veikti reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu toripalimaba ietekmi uz reproduktivitāti un augļa attīstību. PD-1/PD-L1 ceļa galvenā funkcija ir saglabāt grūtniecību, uzturot mātes imūnsistēmas toleranci pret augli. Peļu grūtniecības modeļos tika pierādīts, ka PD-L1 signālu blokāde izjauc toleranci pret augli un palielina augļa zaudēšanas risku.

Nav veikti fertilitātes pētījumi ar toripalimabu. 4 nedēļas un 26 nedēļas ilgos atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos ar *cynomolgus* pērtiķiem netika konstatēta nevēlama vai ievērojama ietekme uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem orgāniem. Tomēr šie dzīvnieki, visticamāk, nebija seksuāli nobrieduši.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābes monohidrāts
Mannīts
Polisorbāts 80
Nātrija hlorīds
Nātrija citrāta dihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc atšķaidīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc atšķaidīšanas ir pierādīta 24 stundas 2 °C līdz 8 °C vai 20 °C līdz 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobu piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. tipa neitrāla borsilikāta stikla flakons, kas noslēgts ar hlorbutila gumijas aizbāzni un 20 mm noplēšamu vāciņu (alumīnijs), satur 6 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Sagatavošana

- Vizuāli pārbaudiet, vai šķīdumā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai iedzeltens. Izmetiet flakonu, ja tajā ir redzamas daļiņas.
- Atšķaidiet LOQTORZI pirms intravenozas ievadīšanas.
- Ielieciet vajadzīgo LOQTORZI daudzumu un lēnām injicējiet 100 ml infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu saudzīgi apvēršot otrādi. Nekratīt. Atšķaidītā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt no 1 mg/ml līdz 3 mg/ml.

Lietošana

- Ievadiet atšķaidīto šķīdumu intravenozi ar infūzijas sūkni, izmantojot sterilu iestrādātu filtru (poru izmērs 0,2 mikroni vai 0,22 mikroni).
- Pirmā infūzija: ievadiet infūziju vismaz 60 minūšu laikā.
- Nākamās infūzijas: ja pirmās infūzijas laikā nerodas ar infūziju saistītas reakcijas, nākamās infūzijas var ievadīt 30 minūšu laikā.
- Neievadiet vienlaikus citas zāles, izmantojot to pašu intravenozo sistēmu.
- Ievadot vienā dienā ar ķīmijterapiju, LOQTORZI jāievada pirms ķīmijterapijas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1853/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 19-09-2024

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā LOQTORZI tiek tirgots, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir paredzēts parakstīt un lietot LOQTORZI, ir pieejama/tiek nodrošināta pacienta brīdinājuma karte.

Pacienta brīdinājuma kartē ir jābūt šādai galvenajai informācijai:

- Ārstēšana ar LOQTORZI var palielināt šādus riskus:
 - Ar imūnsistēmu saistīts pneimonīts
 - Ar imūnsistēmu saistīts kolīts
 - Ar imūnsistēmu saistīts hepatīts
 - Ar imūnsistēmu saistīts nefrīts
 - Ar imūnsistēmu saistītas endokrinopātijas
 - Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamas ādas reakcijas
 - Citas ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības
- Pazīmes vai simptomi, kas rada bažas par drošumu un kuru dēļ jāvēršas pie veselības aprūpes sniedzēja (VAS).
- LOQTORZI parakstītāja kontaktinformācija
- Cik svarīgi ir vienmēr nēsāt līdz pacienta brīdinājuma karti un uzrādīt to visos medicīnas iestāžu apmeklējumos pie citiem veselības aprūpes speciālistiem, kas nav zāļu parakstītājs (piemēram, neatliekamās medicīniskās palīdzības speciālistiem).

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LOQTORZI 240 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
toripalimab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs koncentrāta ml satur 40 mg toripalimaba.
Viens 6 ml flakons satur 240 mg toripalimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts, mannīts, polisorbāts 80, nātrija hlorīds, nātrija citrāta dihidrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

240 mg/6 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenoza lietošana.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Atšķaidīto zāļu derīguma termiņu skatiet lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1853/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

LOQTORZI 240 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
toripalimab
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

240 mg/6 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

LOQTORZI 240 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *toripalimab*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārstēšanas laikā ir svarīgi nēsāt līdz pacienta brīdinājuma karti.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir LOQTORZI un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms LOQTORZI lietošanas
3. Kā lietot LOQTORZI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt LOQTORZI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir LOQTORZI un kādam nolūkam tās lieto

LOQTORZI satur aktīvo vielu toripalimabu, kas ir monoklonāla antivielas, olbaltumvielas veids, kas izstrādāts, lai atpazītu noteiktu mērķa vielu organismā un piesaistītos tai.

LOQTORZI lieto pieaugušajiem, lai ārstētu šādas slimības:

- galvas un kakla vēža veids, ko sauc par nazofaringeālo vēzi, kas sākas rīkles augšdaļā aiz deguna un netālu no galvaskausa pamatnes. To lieto, ja vēzis ir izplatījies citās ķermeņa daļās vai ir atgriezies pēc iepriekšējās ārstēšanas un to nevar izņemt ķirurģiski.
- barības vada vēža veids, ko sauc par barības vada plakanšūnu vēzi. To lieto, ja vēzi nevar izņemt ķirurģiski, tas ir atgriezies pēc iepriekšējās ārstēšanas vai ir izplatījies citās ķermeņa daļās.

LOQTORZI lieto kombinācijā ar citām pretvēža zālēm. Ir svarīgi izlasīt arī šo zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par LOQTORZI vai šīm citām zālēm, vaicājiet ārstam.

LOQTORZI aktīvā viela toripalimabs darbojas, saistoties ar mērķa olbaltumvielu, ko sauc par programmētu nāves-1 receptoru (PD-1). PD-1 var izslēgt T šūnu (balto asinsķermenīšu veids, kas veido daļu no imūnsistēmas, ķermeņa dabiskās aizsardzības) darbību un neļaut Jūsu imūnsistēmai cīnīties ar vēzi. Piesaistoties PD-1, toripalimabs bloķē tā darbību un neļauj tam izslēgt Jūsu T šūnas. Tas palīdz palielināt to pretvēža aktivitāti.

2. Kas Jums jāzina pirms LOQTORZI lietošanas

Nelietojiet LOQTORZI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret toripalimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms LOQTORZI lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums:

- ir autoimūna slimība (slimība, kad organisms uzbrūk pats savām šūnām);
- ir plaušu vai elpošanas problēmas (ko sauc par pneimonītu);
- ir teikts, ka Jūsu vēzis ir izplatījies smadzenēs;
- ir aktīva aknu vīrusu infekcija, tostarp B hepatīts (HBV) vai C hepatīts (HCV);
- ir aktīva tuberkuloze (TB);
- ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija vai iegūtā imūndeficīta sindroms (AIDS);
- ir aknu bojājumi;
- ir nieru bojājumi;
- ir bijusi norobežotu orgānu transplantācija vai kaulu smadzeņu (cilmes šūnu) transplantācija, izmantojot donora cilmes šūnas (alogēnās);
- pašlaik tiek lietotas zāles imūnsistēmas nomākšanai. Piemēram, tās var būt kortikosteroīdi, tādi kā prednizons.

LOQTORZI iedarbojas uz Jūsu imūnsistēmu. Tādēļ dažādās ķermeņa daļās var rasties iekaisums. Šo blakusparādību risks var būt augstāks, ja Jums jau ir autoimūna slimība (stāvoklis, kad organisms uzbrūk pats savām šūnām). Jums ir iespējami arī bieži autoimūnās slimības uzliesmojumi, kas vairumā gadījumu ir viegli.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat pārliecināts), konsultējieties ar ārstu, pirms lietojat LOQTORZI.

Pēc LOQTORZI lietošanas Jums var rasties nopietnas blakusparādības. Šīs blakusparādības var būt dzīvībai bīstamas un var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā vai pat pēc ārstēšanas beigām. Jums var vienlaikus rasties vairākas blakusparādības.

Ja Jums rodas kāds no šiem stāvokļiem, nekavējoties zvaniet ārstam vai apmeklējiet ārstu:

- plaušu iekaisums (pneimonīts), kas var ietvert elpas trūkuma simptomus, sāpes krūtīs vai klepu.
- Resnās zarnas iekaisums (kolīts), kas var ietvert caurejas simptomus vai intensīvākas zarnu kustības nekā parasti, melni, darvaini, lipīgi izkārnījumi vai izkārnījumi ar asinīm vai gļotām, stipras sāpes vai jutīgums vēderā.
- aknu iekaisums (hepatīts), kas var ietvert sliktu dūšu vai vemšanu, samazinātu izsalkuma sajūtu, sāpes vēdera labajā pusē, ādas vai acu baltumu dzelti, tumšu urīnu vai asinis urīnā vai zilumu veidošanos vieglāk nekā parasti.
- hormonālo dziedzeru (īpaši vairogdziedzera, hipofīzes un virsnieru dziedzeru) iekaisums, kas var ietvert paātrinātas sirdsdarbības simptomus, svara zudumu, pastiprinātu svīšanu, svara pieaugumu, matu izkrišanu, aukstuma sajūtu, aizcietējumus, zemāku balsi, muskuļu sāpes, reiboni vai ģīboni, galvassāpes, kas nepāriet, vai neparastas galvassāpes.
- 1. tipa cukura diabēts, tostarp diabētiskā ketoacidoze (diabēta izraisīta skābes veidošanās asinīs), kas var ietvert tādus simptomus kā lielāka izsalkuma vai slāpju sajūta nekā parasti, biežāka urinēšana vai svara zudums, noguruma sajūta vai slikta dūša, sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, apjukums, neparasta miegainība, saldena elpas smaka, saldena vai metāliska garša mutē vai izmainīta urīna vai sviedru smaka.
- nieru iekaisums (nefrīts), kas var ietvert urīna daudzuma vai krāsas izmaiņu simptomus.
- ādas iekaisums, kas var ietvert tādus simptomus kā izsitumi, nieze, ādas pūslīšu veidošanās, lobīšanās vai jēlums un/vai čūlas mutē vai deguna gļotādā, rīklē vai dzimumorgānu apvidū
- sirds muskuļa iekaisums (miokardīts), kas var ietvert tādus simptomus kā elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, noguruma sajūta vai sāpes krūtīs.
- iekaisums muskuļos (miozīts), kas var ietvert muskuļu sāpju vai vājuma simptomus.
- acsābola asinsvadu apvalka (slāņa zem acsābola baltuma) iekaisums (uveīts), kas var ietvert redzes izmaiņas.
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), kas var ietvert vēdera sāpes, sliktu dūšu un vemšanu.

- urīnpūšļa iekaisums (cistīts), kas var ietvert tādus simptomus kā sāpīga urinēšana un asinis urīnā.
- locītavu iekaisums (artrīts/artralģija), kas var ietvert tādus simptomus kā sāpīgas, apsārtušas vai pietūkušas locītavas vai neatgriezeniski locītavu bojājumi
- reakcijas uz infūziju, kas var ietvert drudža simptomus, drebuļus, niezi vai izsitumus, sliktu dūšu un zemu asinsspiedienu.
- problēmas citās ķermeņa daļās (skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”)

Ārsts var Jums nozīmēt citas zāles, lai novērstu smagākas komplikācijas un mazinātu simptomus, apturēt nākamo LOQTORZI devu vai pārtraukt ārstēšanu ar LOQTORZI. Lūdzu, ņemiet vērā, ka šīs pazīmes un simptomi dažkārt rodas novēloti un var attīstīties vairākas nedēļas vai mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas. Pirms ārstēšanas ārsts pārbaudīs Jūsu vispārējo veselības stāvokli. Ārstēšanas laikā Jums tiks veiktas arī asins analīzes.

Lietojot LOQTORZI, var rasties norobežotu orgānu transplantātu (piemēram, nieru, plaušu, sirds vai aknu transplantātu) atgrūšana pacientiem, kuriem veiktas šādas transplantācijas, vai komplikācijas, ieskaitot transplantāta reakcijas pret saimnieku slimību (GVHD), cilvēkiem ar kaulu smadzeņu (cilmes šūnu) transplantāciju, kurā tiek izmantotas donoru cilmes šūnas (alogēnās). Šīs komplikācijas var būt smagas un izraisīt nāvi. Tās var rasties, ja Jums ir bijusi šāda veida transplantācija pagātnē vai ja tā tiks veikta nākotnē. Jūsu ārsts uzraudzīs, vai Jums nerodas šo komplikāciju pazīmes un simptomi, kas var ietvert izsitumus uz ādas, aknu iekaisumu, vēdera sāpes vai caureju.

Bērni un pusaudži

LOQTORZI nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, jo tās nav pētītas pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un LOQTORZI

Pastāstiet ārstam vai medmāsai:

- ja lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu, piemēram, kortikosteroīdus (piemēram, prednizonu). Šīs zāles var ietekmēt LOQTORZI iedarbību. Tomēr, ja Jūs tiekat ārstēti ar LOQTORZI, ārsts var Jums nozīmēt kortikosteroīdus, lai samazinātu blakusparādības, ko izraisījusi LOQTORZI lietošana. Jūs varat saņemt kortikosteroīdus arī, pirms Jums tiek ievadītas LOQTORZI kombinācijā ar ķīmijterapiju, lai novērstu un/vai ārstētu sliktu dūšu, vemšanu un citas ķīmijterapijas izraisītas blakusparādības;
- par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Terapijas laikā nelietojiet nekādas citas zāles, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Grūtniecība

- Ja Jūs esat grūtniece, Jūs nedrīkstat lietot LOQTORZI, ja vien ārsts to īpaši neiesaka.
- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- LOQTORZI var nelabvēlīgi ietekmēt Jūsu vēl nedzimušo bērnu vai izraisīt tā nāvi.
- Ja esat sievietē reproduktīvā vecumā, ārstēšanās laikā ar LOQTORZI un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

- Ja barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanas ar LOQTORZI laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.
- Nav zināms, vai LOQTORZI izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

LOQTORZI var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, jo iespējamās blakusparādības ir reibonis vai nogurums. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiēt mehānismus, ja vien neesat pārliecināts, ka jūtaties labi.

LOQTORZI satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Tomēr pirms LOQTORZI ievadīšanas tās tiek sajauktas ar šķīdumu, kas satur nātriju. Pastāstiet ārstam, ja ievērojat zema satura sāls diētu.

LOQTORZI satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 1,2 mg polisorbāta 80 katrā 6 ml flakonā, kas atbilst 0,2 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot LOQTORZI

LOQTORZI Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā vēža ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Ieteicamā deva ir 240 mg ik pēc 3 nedēļām. Ārsts tās ievadīs vēnā infūzijas (pilienu) veidā. Pirmajā reizē infūzija ilgs aptuveni 60 minūtes. Nākamajām devām šo laiku var samazināt līdz aptuveni 30 minūtēm.

Ārsts izlems, cik terapijas reižu Jums nepieciešams.

LOQTORZI lieto kombinācijā ar citām pretvēža zālēm. Vispirms Jums tiks ievadītas LOQTORZI, pēc tam pārējās zāles.

Ja esat aizmirsis apmeklējumu, lai saņemtu LOQTORZI

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai ieplānotu jaunu apmeklējumu. Ir ļoti svarīgi neizlaist šo zāļu devu.

Ja pārtraucat lietot LOQTORZI

Ārstēšanas pārtraukšana var apturēt šo zāļu iedarbību. Nepārtrauciet ārstēšanu ar LOQTORZI, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai medmāsai.

Pacienta brīdinājuma karte

Pacienta brīdinājuma kartē, ko Jums ir iedevis ārsts, ir atrodama svarīga informācija no šīs lietošanas instrukcijas. Ir svarīgi nēsāt līdz šo pacienta brīdinājuma karti un parādīt to savam partnerim vai aprūpētājiem.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tālāk, atbilstoši sastopamības biežumam, ir uzskaitītas nopietnas blakusparādības, kas var izraisīt hospitalizāciju vai nāvi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Plaušu iekaisums (pneimonīts)
- Ādas iekaisums (ar imūnsistēmu saistītas ādas reakcijas)
- Aknu iekaisums (hepatīts)
- Sirds muskuļa iekaisums (miokardīts)
- Iekaisums muskuļos (miozīts)
- Resnās zarnas iekaisums (kolīts)
- Virsnieru dziedzeru iekaisums (virsnieru mazspēja)
- Nieru iekaisums (nefrīts)
- Trombocītu skaita samazināšanās (imūnmediēta trombocitopēnija)
- Vairogdziedzera iekaisums (hipertireoze/tiroidīts)
- Vairogdziedzera iekaisums (hipotireoze)
- Insulīnu ražojošo šūnu iekaisums (cukura diabēts/hiperglikēmija)

- Hipofīzes iekaisums (hipofizīts)
- Reakcijas uz infūziju

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts)
- Urīnpūšļa iekaisums (cistīts)
- Locītavu iekaisums (artrīts/artralģija)

Problēmas citās ķermeņa daļās/citas ar imūnsistēmu saistītas blakusparādības (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem toripalimaba datiem, bet par tām ir ziņots saistībā ar šīs klases zālēm)

- Smadzeņu iekaisums (encefalīts), kas var ietvert tādus simptomus kā apjukums, drudzis, atmiņas traucējumi vai krampji.
- Mīastēniskais sindroms – stāvoklis, kurā muskuļi kļūst vāji un muskuļi ātri nogurst
- Nervu iekaisums, tostarp Gijēna-Barē (Guillain Barré) sindroms: simptomi var būt roku un kāju muskuļu vai sejas muskuļu vājums, redzes dubultošanās un roku un kāju tirpšana
- Rabdomiolīze, simptomi var būt muskuļu un locītavu stīvums, muskuļu spazmas.
- Orgāna transplantāta atgrūšana
- Acsābola asinsvadu apvalka iekaisums (uveīts)

Ja Jums rodas kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības vai sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju.

Klīniskajos pētījumos ar toripalimabu ziņots par šādām blakusparādībām:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- samazināta ēstgriba;
- svara zudums
- nespēks (nogurums);
- pīreksija (drudzis);
- klepus
- vēdera sāpes
- sāpes
- slikta dūša (nelabuma sajūta)
- vemšana
- caureja/kolīts (resnās zarnas iekaisums)
- aizcietējums
- neiropātija (nervu bojājumi)
- anēmija (zems sarkano asins šūnu līmenis)
- trombocitopēnija (zems trombocītu (komponenti, kas palīdz asinīm sarecēt) līmenis)
- leukopēnija (zems balto asins šūnu līmenis)
- neitropēnija (zems neitrofilu (balto asins šūnu veids)) līmenis
- augšējo elpceļu infekcija (deguna un rīkles infekcija)
- hiponatriēmija (Zems nātrijs līmenis asinīs)
- hipoproteīnēmija (zems olbaltumvielu līmenis asinīs)
- hipokalēmija (zems kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt vājumu, muskuļu krampjus, tirpšanu un sirds ritma traucējumus)
- hiperglikēmija (augsts glikozes līmenis asinīs)
- hiperurikēmija (augsts urīnskābes (vielmaiņas blakusprodukts) līmenis asinīs)
- hiperbilirubinēmija (augsts bilirubīna (sarkano asins šūnu sadalīšanās produkts) līmenis asinīs, kas var izraisīt ādas un acu dzeltēšanu)
- proteīnūrija (olbaltumvielu pārpalikums urīnā)
- hematūrija (asinis urīnā)
- izsitumi, tostarp ādas iekaisums, nieze, ādas pūslīšu veidošanās, lobīšanās vai čūlas, aknei līdzīgi ādas bojājumi

- nieze
- muskuļu un skeleta (muskuļu un kaulu) sāpes
- hipotireoze (nepietiekama vairogdziedzera darbība, kas izraisa nogurumu, svara pieaugumu un ādas un matu izmaiņas)
- aritmija (normai neatbilstoša vai neregulāra sirds darbība)
- normai neatbilstoši aknu darbības analīžu rezultāti
- normai neatbilstoši vairogdziedzera darbības analīžu rezultāti
- normai neatbilstoši lipīdu līmeņa asinīs analīžu rezultāti
- normai neatbilstoši urīna analīžu rezultāti

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- vemšana; vēdera uzpūšanās un izspiedies vēders; skābes reflukss; asinis izkārnījumos;
- zarnu satura plūsmas samazināšanās vai zarnu oklūzija
- čūlas vai dedzinoša sajūta mutē, smaganās, rīklē vai barības vadā; sausa mute; zobu sāpes
- pārāk aktīva vairogdziedzera darbība;
- drebuļi; gripai līdzīga slimība
- sāpes (muskuļos, kaulos, limfmezglos, krūškurvī)
- acu bojājumi (sausā acs vai niezoša acs, katarakta)
- nieru bojājumi
- elpas trūkums; plaušu iekaisums, šķidrums ap plaušām; deguna asiņošana, asiņu atklepošana, augšējo elpceļu gļotādas piebriedums vai kairinājums
- trombocītu skaita samazināšanās (vieglāk rodas zilumi vai asiņošana)
- miega traucējumi; garastāvokļa izmaiņas
- svīšana naktī; pastiprināta svīšana
- nervu iekaisums, kas izraisa nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes; galvassāpes; reibonis
- plaušu infekcija, urīnceļu infekcija, infekcija (nezināma veida vai lokalizācijas), ausu infekcijas, sēnīšu infekcija mutē, herpes vīrusa infekcija
- plankumveida ādas krāsas izmaiņas (tostarp pigmentācijas zudums, vitiligo), matu izkrišana, sausa āda, matu krāsas izmaiņas, paaugstināta jutība pret saules gaismu, ādas lobīšanās vai čūlas
- muskuļu vājums
- aknu iekaisums
- augsts vai zems asinsspiediens; asins recekļi; vēža izraisītas sāpes
- ausu bojājumi, sāpes ausīs, zvanīšana; dzirdes zudums; neskaidra redze
- plaušu infekcija, augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- iekaisums vēdera dobumā
- aizkuņģa dziedzera iekaisums
- 1. tipa cukura diabēts, tostarp diabētiskā ketoacidoze
- muskuļu sāpes
- temperatūras nepanesamība, slāpes
- apgrūtināta elpošana, sēkšana, aizsmakums
- deguna blakusdobumu aizlikums, anormāla skaņa runājot
- reakcijas, kas saistītas ar zāļu infūziju
- garšas sajūtas izmaiņas; miegainība; runas traucējumi
- konjunktivīts, gingivīts, ādas un zemādas audu infekcijas
- locītavu iekaisums; izspiedies disks; muskuļu spazmas
- sāpes aknās, žultspūšļa iekaisums
- samazināta virsnieru dziedzera ražoto hormonu sekrēcija; hipofīzes iekaisums smadzeņu pamatnē; vairogdziedzera iekaisums
- šķidruma uzkrāšanās ap sirdi; sirds muskuļa iekaisums; sirds muskuļa bojājumi
- audzēja asiņošana, audzēja plīsums
- dzimumorgānu tūska, sēklinieku tūska

- acs iekaisums (kas izraisa acs sāpes un apsārtumu), problēmas ar saskaņotu acu kustību; redzes nerva pietūkums
- alerģiska reakcija

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- gāze zarnu sienīnās, nejutīgums mutē, mēles pietūkums vai krāsas izmaiņas
- plaušas pārklājošo slāņu iekaisums; palielināts krēpu daudzums
- balss saišu sabiezējums
- divertikulīts
- ādas iekaisums (sabiezējums, dažreiz zvīņains ādas veidojums; hroniska nieze vai zvīņošanās; ādas sāpes)
- muskuļu iekaisums, kas var ietvert muskuļu sāpes vai vājumu (miozīts) un var būt saistīts ar izsitumiem (dermatomiozīts)
- zemādas tauku iekaisums, zilumu veidošanās ādā
- pārāk aktīva epitēlija ķermenīšu darbība; samazināta hipofīzes darbība
- ekstremitāšu paralīze, uzmanības traucējumi
- izspiedums aortā
- anormālas menstruācijas
- izdalījumi no maksts vai nieze vai ādas sāpes maksts ārpusē
- dzirdes zudums; sajūta, ka nav līdzsvara
- plakstiņu pietūkums, nieze; tālredzība
- infekcija (B hepatīta uzliesmojums)

Sazinieties ar veselības aprūpes sniedzējiem, ja novērojat kādas no tieši iepriekš uzskaitītajām blakusparādībām.

Izmaiņas analīžu rezultātos

LOQTORZI atsevišķi vai kombinācijā var izraisīt izmaiņas ārsta veikto analīžu rezultātos. Tajās ietilpst:

- normai neatbilstoši rādītāji aknu darbības testos (tostarp palielināts aknu enzīmu aspartātaaminotransferāzes, alanīnaminotransferāzes, gamma-glutamīltransferāzes vai sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs)
- normai neatbilstoši rādītāji nieru darbības testos (palielināts kreatinīna vai citu atkritumproduktu līmenis, urīnskābes, urīnvielas daudzuma asinīs līmenis; palielināts šūnu skaits vai olbaltumvielu daudzums urīnā, normai neatbilstošs atkritumvielu daudzums urīnā)
- paaugstināts enzīma, kas šķēļ taukus, līmenis un enzīma, kas noārda cieti, līmenis
- samazināts kālija, kalcija, nātrijs, magnijs, hlorīda, fosfāta un olbaltumvielu daudzums asinīs
- paaugstināts kalcija, kālija, magnijs, nātrijs vai fosfāta daudzums asinīs
- paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis asinīs
- normai neatbilstoši rādītāji vairogdziedzera darbības testos; pozitīvs antivielu pret vairogdziedzeri rādītājs; svara pieaugums
- normai neatbilstošs lipīdu un olbaltumvielu līmenis asinīs
- skābju-sārma līdzsvara asinīs izmaiņas
- vairāk nekā viena veida asins šūnu (balto asins šūnu, sarkano asins šūnu, trombocītu) skaita samazināšanās
- palielināts balto asins šūnu skaits, neitrofilu skaits; normai neatbilstošs eozinofilu skaits, palielināts trombocītu skaits;
- palielināts vai samazināts endokrīno dziedzeru hormonu līmenis asinīs
- normai neatbilstošs sirds darbības pārbaudes rezultāts

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt LOQTORZI

LOQTORZI Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā, un par to uzglabāšanu būs atbildīgi veselības aprūpes speciālisti.

Ja Jums tiek iedota LOQTORZI kastīte, tā jāuzglabā šādi:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Pēc atšķaidīšanas, ja atšķaidītais šķīdums netiek nekavējoties izlietots, to var uzglabāt istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C) līdz 8 stundām vai 2 °C līdz 8 °C temperatūrā līdz 24 stundām no atšķaidīšanas brīža līdz ievadīšanas beigu brīdim. Šajos laika periodos ietilpst laiks no atšķaidīšanas sākuma līdz pat ievadīšanas beigām.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt redzamas daļiņas.
- Neuzglabājiet neizlietotās zāles atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko LOQTORZI satur

- Aktīvā viela ir toripalimabs.

Viens 6 ml flakons koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 240 mg toripalimaba.

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 40 mg toripalimaba.

- Citas sastāvdaļas ir citronskābes monohidrāts, mannīts, polisorbāts 80, nātrija hlorīds, nātrija citrāta dihidrāts (2. punkts "LOQTORZI satur nātriju") un ūdens injekcijām.

LOQTORZI ārējais izskats un iepakojums

LOQTORZI tiek piegādātas kā dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai iedzeltens šķīdums, kas būtībā nesatur redzamas daļiņas.

Tās ir pieejamas kastītēs, kas satur vienu stikla flakonu, kas satur 6 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Eurofins PHAST GmbH
Kardinal-Wendel-Strasse 16
Homburg
Saarland

66424
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

Tel: +39 06 52625500

Puh/Tel: +358 20 721 8440

Κύπρος

Topalliance Biosciences Europe Limited
Τηλ: +353 89 942 9116

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 35 22 00

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Sagatavošana

- Vizuāli pārbaudiet, vai šķīdumā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai iedzeltens. Izmetiet flakonu, ja tajā ir redzamas daļiņas.
- Atšķaidiet LOQTORZI pirms intravenozas ievadīšanas.
- Ievelciet vajadzīgo LOQTORZI daudzumu un lēnām injicējiet 100 ml infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, saudzīgi apvēršot otrādi. Nekratīt. Atšķaidītā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt no 1 mg/ml līdz 3 mg/ml.

Lietošana

- Ievadiet atšķaidīto šķīdumu intravenozi ar infūzijas sūkni, izmantojot sterilu iestrādātu filtru (poru izmērs 0,2 mikroni vai 0,22 mikroni).
- Pirmā infūzija: ievadiet infūziju vismaz 60 minūšu laikā.
- Nākamās infūzijas: ja pirmās infūzijas laikā nerodas ar infūziju saistītas reakcijas, nākamās infūzijas var ievadīt 30 minūšu laikā.
- Neievadiet vienlaikus citas zāles, izmantojot to pašu intravenozo sistēmu.
- Ievadot vienā dienā ar ķīmijterapiju, LOQTORZI jāievada pirms ķīmijterapijas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.