

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

LOQTORZI 240 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 240 mg ta' toripalimab.

Kull mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 40 mg ta' toripalimab.

Toripalimab huwa antikorp monoklonali (mAb, monoclonal antibody) umanizzat tal-immunoglobulina G4 (IgG4), magħmul fiċ-ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni ċara għal kemmxejn opalexxenti, bla kulur għal kemmxejn safranija essenzjalment ħielsa minn partiċelli viżibbli. Il-konċentrat għal soluzzjoni għandu pH ta' 5.5 – 6.5 u osmolalità ta' 260-340 mOsmol/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

LOQTORZI, flimkien ma' cisplatin u gemcitabine, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti adulti b'karċinoma nażofaringali rikorrenti, li ma tistax tiġi mmaniġġjata permezz ta' kirurġija jew radjoterapija, jew metastatika.

LOQTORZI, flimkien ma' cisplatin u paclitaxel, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti adulti b'karċinoma avanzata, rikorrenti jew metastatika taċ-ċelluli skwamużi tal-esofagu, li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurġija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tobba b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Pożoloġija

Il-kors ta' dożaġġ rakkomandat ta' LOQTORZI huwa ta' 240 mg kull 3 ġimgħat (Q3W, every 3 weeks) bħala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 60 minuta għall-ewwel infużjoni. Jekk ma sseħħ l-ebda reazzjoni sinifikanti relatata mal-infużjoni matul l-ewwel infużjoni, l-infużjonijiet sussegwenti jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta.

It-trattament għandu jkompli sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaccettabbli jew sa tul massimu ta' 24 xahar.

Modifiki fid-doża

Modifiki rakkomandati għall-immaniġġjar ta' reazzjoni avversa huma pprovduti fit-Tabella 1.

Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC, Summary of Product Characteristics) ta' prodotti oħra li għandhom jintużaw flimkien ma' LOQTORZI.

Tabella 1: Modifiki rakkomandati fit-trattament għal LOQTORZI

Reazzjoni avversa	Severità ¹	Modifiki fit-trattament
Reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità		
Pulmonite	Grad 2	Waqqaf ²
	Gradi 3 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti
Dijarea/kolite	Gradi 2 jew 3	Waqqaf ²
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti
Epatite	Żidiet fl-aspartate aminotransferase (AST)/ alanine aminotransferase (ALT) għal aktar minn 3 darbiet u sa 5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) jew Żidiet fil-bilirubina totali għal aktar minn 1.5 darbiet u sa 3 darbiet il-ULN	Waqqaf ²
	Żidiet fl-AST jew l-ALT għal aktar minn 5 darbiet il-ULN jew Żidiet fil-bilirubina totali għal aktar minn 3 darbiet il-ULN	Waqqaf b'mod permanenti
Endokrinopatiji	Insuffiċjenza adrenali jew ipofizite ta' Grad 2-4	Waqqaf sakemm klinikament stabbli fuq terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni ²
	Ipertirojdiżmu jew tirojdite ta' Grad 3 jew 4	Waqqaf sakemm klinikament stabbli fuq immaniġġjar mediku xieraq
	Dijabete mellitus ta' Grad 3-4	Waqqaf sakemm klinikament stabbli fuq terapija kontra l-iperglicemija (insulina)
	Ipotirojdiżmu ta' Grad 1-4	Immaniġġja permezz ta' terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni mingħajr interruzzjoni ta' toripalimab
Nefrite flimkien ma' disfunzjoni tal-kliwi	Żieda tal-kreatinina fid-demm ta' Grad 2-3	Waqqaf ²
	Żieda tal-kreatinina fid-demm ta' Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti
Kondizzjonijiet ta' tqaxxir tal-ġilda	Suspett ta' sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, Stevens-Johnson syndrome), nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN, toxic epidermal necrolysis), jew raxx ikkawżata mill-medicina b'eosinofilja u	Waqqaf ²

Reazzjoni avversa	Severità ¹	Modifiki fit-trattament
Reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità		
	sintomi sistemici (DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)	
	SJS, TEN, jew DRESS ikkonfermati	Waqqaf b'mod permanenti
Mijokardite	Gradi 2, 3, jew 4	Waqqaf b'mod permanenti
Mijosite	Grad 2-3	Waqqaf jew waqqaf b'mod permanenti skont is-severità ²
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti
Reazzjonijiet avversi oħra (inklużi iżda mhux limitati għal tossicitajiet newroloġiċi, pankreatite, irite, uveite, ċistite relatata mal-immunità, u artrite infjammatorja relatata mal-immunità)	Grad 2-3	Waqqaf jew waqqaf b'mod permanenti skont it-tip u s-severità ²
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni		
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni	Grad 1 jew 2	Interrompi jew naqqas ir-rata tal-infużjoni
	Grad 3 jew 4	Waqqaf l-infużjoni. Waqqaf b'mod permanenti

¹ Abbażi tal-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE, Common Terminology for Adverse Events) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI, National Cancer Institute) verżjoni 5.0

² Ibda LOQTORZI mill-ġdid f'pazjenti b'titjib għal Grad 0-1 wara tnaqqis bil-mod tal-kortikosteroidi. Waqqaf b'mod permanenti jekk ma jkunux inqas minn Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa mill-bidu tal-isteroidi jew prednisone ma jkunx jista' jitnaqqas għal 10 mg kuljum jew inqas (jew ekwivalenti) fi żmien 12-il ġimgħa minn meta jinbdew l-isteroidi, jew l-endokrinopatiji ma jkunux jistgħu jiġu stabbilizzati klinikament b'terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni.

Kartuna għall-pazjent

Dawk kollha li jippreskrivu LOQTORZI għandhom jinfurmaw lill-pazjenti dwar il-kartuna għall-pazjent, u jispjegawhom x'għandhom jagħmlu jekk ikollhom xi sintomu ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità. It-tabib se jipprovdi l-kartuna għall-pazjent lil kull pazjent.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għal pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhux mehtieg aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi. M'hemmx biżżejjed data dwar pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi biex tkun tista' ssir rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied. M'hemmx biżżejjed data dwar pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied biex tkun tista' ssir rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' LOQTORZI fit-tfal u l-adolesxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

LOQTORZI huwa għal użu ġol-vini biss u għandu jingħata permezz ta' infużjoni. L-ewwel infużjoni għandha tingħata fuq medda ta' 60 minuta permezz ta' pompa tal-infużjoni minn ġewwa filtru fil-pajp (daqs tal-pori ta' 0.2 mikron jew 0.22 mikron). Jekk ma ssehh l-ebda reazzjoni relatata mal-infużjoni matul l-ewwel infużjoni, l-infużjonijiet sussegwenti jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta.

Meta jingħata fl-istess jum tal-kimoterapija, LOQTORZI għandu jingħata qabel il-kimoterapija permezz ta' pajp ġol-vini differenti.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità

Reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità, li jistgħu jkunu severi jew fatali, jistgħu jsehhu f'pazjenti ttrattati b'antikorpi li jimblokkaw il-mogħdija tal-proteina tal-mewt ipprogrammata taċ-ċelluli 1/ligand tal-mewt ipprogrammata 1 (PD-1/PD-L1, programmed cell death protein-1/programmed death-ligand 1), inkluż toripalimab. Filwaqt li reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità ġeneralment isehhu waqt it-trattament b'antikorpi li jimblokkaw PD-1/PD-L1, is-sintomi jistgħu jsehhu wkoll wara t-twaqqif tat-trattament. Reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità jistgħu jsehhu fi kwalunkwe organu jew tessut u jistgħu jaffettwaw aktar minn sistema waħda tal-ġisem fl-istess waqt. Reazzjonijiet avversi importanti relatati mal-immunità elenkati f'din is-sezzjoni ma jinkludux ir-reazzjonijiet severi u fatali relatati mal-immunità possibbli kollha.

L-identifikazzjoni u l-immaniġġjar bikrija ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità huma essenzjali biex jiġi żgurat l-użu sigur ta' antikorpi li jimblokkaw PD-1/PD-L1. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sintomi u sinjali ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità. Il-kimiċi kliniċi inklużi l-enzimi tal-fwied, il-kreatinina, u l-funzjoni tat-tirojde għandhom jiġu evalwati fil-linja bażi u perjodikament waqt it-trattament. F'każijiet ta' suspett ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità, għandha tinbeda eżaminazzjoni medika xierqa biex jiġu esklużi etjoloġiji alternattivi, inkluża l-infezzjoni. L-immaniġġjar mediku għandu jinbeda fil-pront, inkluża konsultazzjoni ma' speċjalista kif xieraq.

Toripalimab għandu jitwaqqaf għal ftit jew b'mod permanenti skont it-tip u s-severità tar-reazzjoni avversa (ara sezzjoni 4.2). Jekk it-trattament b'toripalimab jehtieg li jitwaqqaf għal ftit jew b'mod permanenti, agħti terapija ta' kortikosteroidi sistemici (1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti) sakemm ikun hemm titjib għal Grad 1 jew inqas. Jekk ikun hemm suspett ta' mijokardite, ibda steroidi b'doża għolja (eż., methylprednisolone 1 g/jum ġol-vini għal 3–5 ijiem). Mat-titjib għal Grad 1 jew inqas, ibda naqqas il-kortikosteroidi bil-mod. Ikkunsidra l-ġhoti ta' immunosoppressanti sistemici oħra f'pazjenti li r-reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità tagħhom ma jkunux ikkontrollati b'terapija ta' kortikosteroidi. Terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni għal endokrinopatiji għandha tinbeda kif mehtieg.

It-trattament b'toripalimab jista' jerga' jinbeda fi żmien 12-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' toripalimab jekk ir-reazzjoni avversa tirkupra għal Grad ≤ 1 u d-doża tal-kortikosteroidi titnaqqas għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum.

It-trattament b'toripalimab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal kwalunkwe reazzjoni avversa relatata mal-immunità ta' Grad 3 li terġa' titfaċċa u għal kwalunkwe tossiċità ta' reazzjoni avversa relatata mal-immunità ta' Grad 4, ħlief għal endokrinopatiji li huma kkontrollati permezz ta' sostituzzjoni tal-ormoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Linji gwida għall-immaniġġjar tat-tossiċità għal reazzjonijiet avversi li mhux bilfors jehtieġu steroidi sistemici (eż., endokrinopatiji u reazzjonijiet tal-ġilda) huma diskussi hawn taht.

Pulmonite relatata mal-immunità

Toripalimab jista' jikkawża pulmonite relatata mal-immunità (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pulmonite. Suspett ta' pulmonite għandu jiġi kkonfermat permezz ta' immaġni radjografiki u għandhom jiġu esklużi kawżi oħra. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati permezz ta' modifiki fit-trattament ta' toripalimab u kortikosteroidi, kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2 u l-istruzzjonijiet għat-trattament b'kortikosteroidi fis-sezzjoni 4.4 hawn fuq).

Kolite relatata mal-immunità

Toripalimab jista' jikkawża kolite relatata mal-immunità, li tista' tiġi osservata bħala dijarea (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' kolite u mmaniġġjati permezz ta' modifiki fit-trattament ta' toripalimab, sustanzi kontra d-dijarea u kortikosteroidi, kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2 u l-istruzzjonijiet għat-trattament b'kortikosteroidi fis-sezzjoni 4.4 hawn fuq). F'każijiet ta' kolite li ma tirrispondix għall-kortikosteroidi, ikkunsidra li tirrepeti l-eżaminazzjoni medika għall-infezzjoni biex teskludi etjoloġiji alternattivi. Infezzjoni/riattivazzjoni taċ-ċitomegalovirus (CMV, cytomegalovirus) ġiet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu antikorpi oħra li jimblokkaw PD-1/PD-L1 b'kolite relatata mal-immunità li ma tirrispondix għall-kortikosteroidi.

Epatotossiċità u epatite relatata mal-immunità

Toripalimab jista' jikkawża epatite relatata mal-immunità (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tal-fwied perjodikament u kif indikat, abbażi tal-evalwazzjoni klinika. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati permezz ta' modifiki fit-trattament ta' toripalimab (ara sezzjoni 4.2) u kortikosteroidi, kif indikat klinikament (ara l-istruzzjonijiet għat-trattament b'kortikosteroidi fis-sezzjoni 4.4 hawn fuq).

Endokrinopatiji relatati mal-immunità

Insuffiċjenza adrenali

Toripalimab jista' jikkawża insuffiċjenza adrenali primarja jew sekondarja (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' insuffiċjenza adrenali. Għal insuffiċjenza adrenali ta' Grad 2-4, toripalimab għandu jitwaqqaf sakemm il-pazjent ikun klinikament stabbli fuq terapija fiżjoloġika ta' sostituzzjoni tal-ormoni (ara sezzjoni 4.2).

Ipopiżite

Toripalimab jista' jikkawża ipopiżite relatata mal-immunità (ara sezzjoni 4.8). L-ipopiżite tista' tiġi osservata bħala sintomi akuti assoċjati ma' effetti tal-massa bħal uġiġħ ta' ras, fotofobija, jew difetti fil-kamp viżiv. L-ipopiżite tista' tikkawża ipopitwitarizmu. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' ipopiżite. Għal ipopiżite ta' Grad 2-4, toripalimab għandu jitwaqqaf sakemm il-pazjent ikun klinikament stabbli fuq terapija fiżjoloġika ta' sostituzzjoni tal-ormoni (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi tat-tirojde

Toripalimab jista' jikkawża disturbi tat-tirojde relatati mal-immunità (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' disturbi tat-tirojde qabel u perijodikament waqt it-trattament, u kif indikat abbażi tal-evalwazzjoni klinika.

L-ipotirojdiżmu jista' jiġi mmaniġġjat permezz ta' terapija ta' sostituzzjoni mingħajr interruzzjoni ta' toripalimab u mingħajr kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2). It-tirojdite tista' tiġi osservata flimkien ma' disfunzjoni tat-tirojde jew mingħajrha. It-tirojdite u l-ipertirojdiżmu jistgħu jiġu mmaniġġjati b'mod sintomatiku li jista' jinkludi soppressjoni tat-tirojde u/jew terapija b'kortikosteroidi għal tirojdite akuta. Toripalimab għandu jitwaqqaf għal tirojdite jew ipertirojdiżmu ta' $\text{Grad} \geq 3$ sakemm jiġu kkontrollata permezz ta' mmaniġġjar mediku u l-pazjent ikun klinikament stabbli. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal ipotirojdiżmu li jista' jsegwi ipertirojdiżmu jew tirojdite. Il-funzjoni tat-tirojde u l-livelli tal-ormoni għandhom jiġu mmonitorjati biex tiġi żgurata sostituzzjoni tal-ormoni xierqa.

Dijabete mellitus tat-tip 1, li tista' tiġi osservata flimkien ma' ketoacidożi diabetika

Toripalimab jista' jikkawża dijabete mellitus tat-tip I relatata mal-immunità (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal ipergliċemija jew sinjali u sintomi oħra tad-dijabete. Għandu jinbeda trattament bl-insulina għad-dijabete mellitus tat-tip I kif indikat klinikament u toripalimab għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'ipergliċemija ta' $\text{Grad} \geq 3$. It-trattament b'toripalimab jista' jerga' jinbeda meta d-dijabete tiġi kkontrollata permezz ta' mmaniġġjar mediku inkluża terapija bl-insulina u l-pazjent ikun klinikament stabbli (ara sezzjoni 4.2).

Nefrite relatata mal-immunità

Toripalimab jista' jikkawża nefrite relatata mal-immunità (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tal-kliwi u għandhom jiġu esklużi kawżi oħra tad-disfunzjoni tal-kliwi. It-trattament b'Toripalimab għandu jiġi modifikat (ara sezzjoni 4.2) u għandhom jinbdew il-kortikosteroidi, kif indikat klinikament (ara l-istruzzjonijiet għat-trattament b'kortikosteroidi fis-sezzjoni 4.4 hawn fuq).

Reazzjonijiet avversi fil-ġilda relatati mal-immunità

Toripalimab jista' jikkawża raxx jew dermatite relatati mal-immunità (ara sezzjoni 4.8). Dermatite esfoljattiva, inkluż is-Sindrome ta' Stevens-Johnson, raxx ikkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici, u nekrolisi tossika tal-epidermide, ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu antikorpi li jimblokkaw PD-1/PD-L1.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi fil-ġilda u mmaniġġjati permezz ta' modifiki fit-trattament ta' toripalimab (ara sezzjoni 4.2) u kortikosteroidi, kif indikat klinikament (ara l-istruzzjonijiet għat-trattament b'kortikosteroidi fis-sezzjoni 4.4 hawn fuq).

Mijokardite relatata mal-immunità

Toripalimab jista' jikkawża mijokardite relatata mal-immunità (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' mijokardite. Jekk ikun hemm suspett ta' mijokardite, għandhom jinbdew fil-pront steroidi b'doża għolja u għandha tinbeda konsultazzjoni kardjoloġika fil-pront b'eżaminazzjoni medika dijanjostika skont il-linji gwida klinici attwali. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati permezz ta' modifiki fit-trattament ta' toripalimab (ara sezzjoni 4.2) u kortikosteroidi, kif indikat klinikament (ara l-istruzzjonijiet għat-trattament b'kortikosteroidi fis-sezzjoni 4.4 hawn fuq). Ikkunsidra ż-żieda ta' immunosoppressanti jekk l-avveniment ma jitjiebx fi żmien 48 siegħa wara l-bidu tat-terapija b'kortikosteroidi.

Mijosite relatata mal-immunità

Toripalimab jista' jikkawża mijosite relatata mal-immunità (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' mijosite. Jekk ikun hemm suspett ta' mijosite, immonitorja s-serial aldolase u l-creatine kinase u kkunsidra eżaminazzjoni medika dijanjostika skont il-linji gwida klinici attwali. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati permezz ta' modifiki fit-trattament ta' toripalimab (ara sezzjoni 4.2) u kortikosteroidi, kif indikat klinikament (ara l-istruzzjonijiet għat-trattament b'kortikosteroidi fis-sezzjoni 4.4 hawn fuq).

Reazzjonijiet avversi oħra relatati mal-immunità

Minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' toripalimab, jistgħu jseħhu reazzjonijiet avversi potenzjali oħra relatati mal-immunità, inklużi avvenimenti potenzjalment serji (eż., enċefalite, newropatija demjelinizzanti [inkluż is-sindrome ta' Guillain Barré], sindrome majasteniku, sarkojdożi, vaskulite, rabdomijolisi). Reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti relatati mal-immunità rrapportati f'inqas minn 1% tal-pazjenti ttrattati b'toripalimab fl-istudji kliniċi jinkludu pankreatite, irite, uveite, artrite infjammatorja relatata mal-immunità, u ċistite relatata mal-immunità. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità u mmaniġġjati permezz ta' modifiki fit-trattament ta' toripalimab (ara sezzjoni 4.2) u kortikosteroidi, kif indikat klinikament (ara l-istruzzjonijiet għat-trattament b'kortikosteroidi fis-sezzjoni 4.4 hawn fuq).

Reazzjonijiet avversi relatati mat-trapjant

Ir-rifjut ta' trapjant ta' organu solidu ġie rrapportat fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' PD-1. It-trattament b'toripalimab jista' jżid ir-riskju ta' rifjut f'riċevituri ta' trapjant ta' organu solidu. F'dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-trattament b'toripalimab kontra r-riskju ta' possibbiltà ta' rifjut tal-organu.

Kumplikazzjonijiet fatali u kumplikazzjonijiet serji oħra jistgħu jseħhu f'pazjenti li rċevew trapjant ta' ċelluli staminali ematopoetiċi (HSCT, haematopoietic stem cell transplantation) alloġeniku qabel jew wara li jkunu ġew ittrattati b'antikorp li jimblokka PD-1/PD-L1. Kumplikazzjonijiet relatati mat-trapjant jinkludu marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GVHD, graft-versus-host-disease) iperakuta, GVHD akuta, GVHD kronika, marda veno-okklussiva tal-fwied wara kondizzjonament ta' intensità mnaqqsa, u sindrome ta' deni li jehtieg steroidi mingħajr ma tiġi identifikata kawża infettiva. Dawn il-kumplikazzjonijiet jistgħu jseħhu minkejja terapija ta' intervent bejn l-imblokk ta' PD-1/PD-L1 u l-HSCT alloġeniku. Segwi l-pazjenti mill-qrib għal evidenza ta' kumplikazzjonijiet relatati mat-trapjant u intervjeni fil-pront. Ikkunsidra l-benefiċċju kontra r-riskji tat-trattament b'antikorp li jimblokka PD-1/PD-L1 qabel jew wara HSCT alloġeniku.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Toripalimab jista' jikkawża reazzjonijiet severi u potenzjalment ta' theddida għall-ħajja relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati permezz ta' modifiki fit-trattament ta' toripalimab u kura ta' appoġġ, kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2). Għal pazjenti b'reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, jistgħu jiġu kkunsidrati mediċini minn qabel b'antipiretiċi u antistamini biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni sussegwenti.

Pazjenti esklużi mill-istudji kliniċi

Pazjenti b'infezzjonijiet attivi (tuberkulożi attiva jew epatite B jew Ċ jew infezzjoni bl-HIV), stat immunokompromess (kortikosteroidi sistemiċi ekwivalenti għal > 10 mg ta' prednisone kuljum fi żmien ġimagħtejn mir-randomisation), mard awtoimmuni sistemiku attiv (ħlief għal ipotiroidiżmu jew dijabete mellitus ikkontrollati), metastasi fis-sistema nervuża ċentrali attiva jew mhux ittrattata, stat ta' prestazzjoni (PS, performance status) tal-grupp tal-onkoloġija tal-kooperattiva tal-Lvant (ECOG, eastern cooperative oncology group) ta' ≥ 2 , jew storja medika ta' mard tal-interstizju tal-pulmun ma kinux eliġibbli għal reġistrazzjoni fl-istudji kliniċi ta' toripalimab. Hemm informazzjoni limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew moderat sa sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Fin-nuqqas ta' data, toripalimab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara evalwazzjoni b'attenzjoni tal-bilanċ tal-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent.

Eċċipjent b'effett magħruf

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' dożaġġ, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni. Peress li toripalimab jitneħħa miċ-ċirkolazzjoni permezz ta' kataboliżmu, ma hi mistennija l-ebda interazzjoni metabolika bejn mediċina u oħra. Toripalimab mhuwiex sottostrat għaċ-ċitokroma P450 jew għat-trasportaturi tas-sustanzi attivi. Toripalimab mhuwiex ċitokina u mhux probabbli li huwa modulator taċ-ċitokini. Barra minn hekk,

mhix mistennija interazzjoni farmakokinetika (PK) ta' toripalimab ma' sustanzi attivi ta' molekula żgħira. M'hemm l-ebda evidenza ta' interazzjoni medjata minn tnehhija mhux speċifika tad-degradazzjoni tal-lisosomi għall-antikorpi.

L-użu ta' kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti qabel ma jinbada toripalimab għandu jiġi evitat minhabba l-interferenza potenzjali tagħhom mal-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta' toripalimab. Madankollu, wara li jinbada toripalimab jistgħu jintużaw kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti oħra biex jittrattaw reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità (ara sezzjoni 4.4). Il-kortikosteroidi jistgħu jintużaw ukoll bħala premedikazzjoni, meta toripalimab jintuża flimkien mal-kimoterapija, bħala profilassi antiemetika u/jew biex itaffu reazzjonijiet avversi relatati mal-kimoterapija.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'toripalimab u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' toripalimab.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' toripalimab f'nisa tqal. Ma sarux studji fl-annimali b'toripalimab; madankollu, studji fl-annimali wrew li l-inibizzjoni tal-mogħdija ta' PD-1/PD-L1 tista' twassal għal riskju akbar ta' rifjut relatat mal-immunità tal-fetu li jkun qed jiżviluppa u twassal għall-mewt tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). L-immunoglobulina G4 (IgG4) umana hija magħrufa li taqşam il-barriera tal-plaċenta; għalhekk, toripalimab jista' potenzjalment jgħaddi mill-omm għall-fetu li jkun qed jiżviluppa. Toripalimab m'għandux jintuża waqt it-tqala jew f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva sakemm il-benefiċċju kliniku ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali.

Treddigh

Mhux magħruf jekk toripalimab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Huwa magħruf li l-antikorpi (inkluż IgG4) jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem; riskju għat-tarbija tat-twelid/tarbija li qed jiġu mreda' ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew twaqqafx/tastjenix mit-terapija b'toripalimab, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara. Jekk mara tagħżel li tiġi trattata b'toripalimab, għandha tingħata struzzjonijiet biex ma treddax waqt li tkun qed tirċievi toripalimab u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' toripalimab.

Fertilità

Ma sarux studji biex jiġi evalwaw l-effett ta' toripalimab fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Toripalimab għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. F'xi pazjenti, sturdament u għeja ġew irrappurtati wara l-għoti ta' toripalimab (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Toripalimab flimkien ma' kimoterapija li fiha l-platinum (ara sezzjoni 4.2)

Is-sigurtà ta' toripalimab flimkien ma' kimoterapija li fiha l-platinu giet evalwata f'403 pazjenti b'NPC jew karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-esofagu (OSCC, oesophageal squamous cell carcinoma) li kienu qed jirċievu 240 mg toripalimab kull 3 ġimgħat f'JUPITER-02 jew JUPITER-06. It-tul medjan tat-trattament f'dawn il-pazjenti kien ta' 6.5 xhur (medda minn ġurnata waħda sa 2.1 snin). Il-frekwenzi inklużi hawn taht u fit-Tabella 2 huma bbażati fuq ir-reazzjonijiet avversi kollha għall-medicina rrappurtati, irrispettivament mill-valutazzjoni tal-kawżalità mill-investigatur. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti kienu anemija (44.9%), lewkopenija (41.7%), newtropenija (39.0%), tromboċitopenija (30.3%), dardir (29.8%), rimettar

(27.3%), tnaqqis fl-aptit (23.8%), raxx (23.8%), gheja (23.6%), test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (22.3%), ipotirojdiżmu (18.4%), stitikezza (16.6%), newropatija (15.1%), kolite (14.1), deni (13.6%), sogħla (11.4%), ħakk (11.4%), tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina mill-kliewi (11.2%), u iponatremija (10.2%). L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' gradi 3-5 f'pazjenti b'NPC kienet ta' 81.5% għal terapija ta' toripalimab kkombinata u ta' 83.9% għal kimoterapija waħedha u f'pazjenti b'OSCC kienet ta' 24.9% għal terapija ta' toripalimab kkombinata u 13.6% għal kimoterapija waħedha.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi osservati fl-istudji kliniċi ta' toripalimab bħala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija huma elenkati fit-Tabella 2. Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari hafna ($< 1/10\,000$); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont kemm huma serji, bl-aktar serji l-ewwel.

Tabella 2 tinkludi biss reazzjonijiet avversi għall-medicina relatati mat-trattament. Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi minn studji kliniċi huma bbażati fuq frekwenzi ta' avvenimenti avversi ta' kull kawża, fejn proporzjon tal-avvenimenti għal reazzjoni avversa jista' jkollu kawzi oħra minbarra l-prodott medicinali, bħall-marda, medicini oħra jew kawzi mhux relatati. Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fl-istudji kliniċi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u skont il-frekwenza.

Id-*data* dwar is-sigurtà hija bbażata fuq 1 514-il pazjent esposti għal toripalimab (li minnhom 1 100 pazjent kienu esposti għal toripalimab bħala monoterapija u 514-il pazjent f'kombinazzjoni ma' kimoterapija) b'tul medju (medda 0.03 xhur sa 35.9 xhur) ta' esponiment għal toripalimab ta' 7.0 xhur u tul medjan ta' esponiment ta' 3.7 xhur (medda interkwartili ta' 8.7 xhur) fi 15-il studju kliniku ta' Fażi 1, 2 jew 3. Ara s-Sezzjoni 5.1 għal informazzjoni dwar id-demografija u l-karatteristiċi tal-linja bazi tal-partecipanti fl-istudji kliniċi ewlenin.

Meta toripalimab jingħata flimkien ma' kimoterapija, irreferi għall-SmPCs għall-komponenti rispettivi tat-terapija kombinata qabel il-bidu tat-trattament.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'toripalimab

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna	infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju
Komuni	pnewmonja, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni (mhux speċifikata skont is-sit jew patoġenu), infezzjonijiet tal-widnejn ¹ , infezzjonijiet tas-snien u tat-tessut l-artab tal-ħalq ² , infezzjoni kkawżata minn herpes simplex/herpes zoster
Mhux komuni	konguntivite, ġingivite, infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda ³ , infezzjonijiet fil-ġilda, batterimja, infezzjoni tas-saba' l-kbir tas-sieq, infezzjoni tad-dwiefer/dermatofitozi tad-dwiefer, osteomijelite, tuberkułozi pulmonari
Rari	divertikulite, riattivazzjoni tal-epatite B, axxess fil-muskoli, urosepsis
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	
Komuni	uġiġħ fit-tumur
Mhux komuni	emorraġija mit-tumur, qsim tat-tumur
Rari	sindrome mijelodisplastiku
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni hafna	anemija, lewkopenija, newtopenija, tromboċitopenija
Komuni	lewkocitozi, newtrofilja, limfopenija
Mhux komuni	koagulopatija, insuffiċjenza tal-mudullun, mijelosoppressjoni
Rari	eosinopenija, panċitopenija
Disturbi fis-sistema immunitarja	
Mhux komuni	sensittività eċċessiva/marda tas-serum
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni hafna	ipotirojdiżmu
Komuni	ipertirojdiżmu

Mhux komuni	tirojdite, insuffiċjenza adrenali/tnaqqis fil-kortisol, disturb tat-tirojde (minbarra ipotirojdiżmu u ipertirojdiżmu), ipofiziċe/sindrome tas-sella vojta
Rari	iperparatirojdiżmu, ipopitwitarizmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	tnaqqis fl-aptit, iponatrimija, tnaqqis fil-piż, ipoproteinimja, ipergliċemija, ipokalimja, iperuriċemija/gotta
Komuni	ipokloremija, ipomanjesimja, ipokalcemija, ipofosfatimja, iperkalimja, iperkalcemija, ipogliċemija, deidrazzjoni
Mhux komuni	żbilanċ fl-elettroliti, iperfosfatimja, ipernatrimja, disturb fl-aċidi u l-baži ⁴ , dijabete mellitus, malnutrizzjoni, ipovolimja
Rari	ipolipidemija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	ipersomnja/insomnja
Mhux komuni	depressjoni/disforja, ansjetà
Rari	disturb mentali, tikk (kontrazzjoni mhux volontarja tal-muskoli)
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	newropatija ⁵
Komuni	sturdament, uġiġħ ta' ras, newrotossicità, diġewżja
Mhux komuni	nghas, sinkope, enċefalopatija, epilessija, roġħda, indeboliment tal-memorja, disartrija, disturb fis-sistema nervuża, disturb fit-taħdit
Rari	disturb fl-attenzjoni, emorraġija fil-kranju, paraplegja
Disturbi fl-ġhajnejn	
Komuni	vista mċajpra
Mhux komuni	infjammazzjoni tal-ġhajnejn ⁶ , disturb fil-moviment tal-ġhajnejn, papilloedima
Rari	blefarokalaži, križi glawkomatoċiklitika, ipermetropija, emorraġija fir-retina
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni	disturb fil-widnejn ⁷
Mhux komuni	vertigo, telf tas-smiġħ
Disturbi fil-qalb	
Komuni ħafna	arritmija ⁸
Mhux komuni	efużjoni perikardjali, insuffiċjenza tal-qalb/disfunzjoni tal-qalb, mijokardite/mijokardite medjata mill-immunità, korrimient mijokardijaku/iskemija mijokardijaka, skumdità kardijaka
Rari	mard tal-valv aortiku, disturb fil-qalb
Disturbi vaskulari	
Komuni	pressjoni għolja, pressjoni baxxa/pressjoni ortostatika baxxa, emboliżmu u trombozi
Mhux komuni	flebite
Rari	anewriżma aortika, fwawar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni ħafna	sogħla
Komuni	qtuġħ ta' nifs, pulmonite/mard tal-pulmun medjat mill-immunità/mard tal-interstizju tal-pulmun, disturbi fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ⁹ , emoptisi, epistassi, effużjoni fil-plewra, sulluzzu, disfonija, rinite allergika
Mhux komuni	kongestjoni fl-imnieher, insuffiċjenza respiratorja, bronkospazmu, disturb fis-sinus, aspirazzjoni ta' pnemonja, žieda fl-isputum, fistula trakeoesofagali
Rari	idrotoraċi, plewrit, thaxxin tal-kordi tal-vuċi
Disturbi gastrointestinali	
Komuni ħafna	dardir/dispepsja/tifwiq, rimettar, stitikezza/diskezja, kolite/dijarea, uġiġħ addominali
Komuni	stomatite, nefħa addominali/gass, ħalq xott, disfaġja, uġiġħ fis-sniien, emorraġija gastrointestinali, marda ta' rifluss gastroesofagali/iperkloridrija
Mhux komuni	ostruzzjoni intestinali/subileus, gastrite, gastroenterite, ostruzzjoni esofagali, pankreatite, proktalgja, disturb gastriku, ulċera gastrika, disturb gastrointestinali, dilatazzjoni gastrika, fistula gastrika, ipoestesija orali

Rari	fekaloma, ulċera esofagali, disturb fil-frixa, pnemmatoži intestinali, ilsien minfuħ, bidla fil-kulur tal-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni ħafna	iperbilirubinemija/suffejra
Komuni	epatite ¹⁰ , żieda fl-aċidi biljari totali
Mhux komuni	uġiħ fil-fwied, koleċistite, steatoži epatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni ħafna	raxx ¹¹ , ħakk
Komuni	alopeċja, vitiligo, disturb fil-pigmentazzjoni
Mhux komuni	għaraq matul il-lejl, disturb fil-ġilda, tqaxxir tal-ġilda, iperidroži, ġilda xotta, ulċera fil-ġilda, bidliet fil-kulur tax-xagħar, psorjasi, reazzjoni ta' fotosensittività, iperpigmentazzjoni tal-ġilda
Rari	dermatomijosite, lewkoderma, newrodermatite, onikomadesi, uġiħ fil-ġilda, pannikulite, pemfigus, purpura tal-eħ, telangiectasia
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna	uġiħ muskoluskelettriku
Komuni	dghufija fil-muskoli, artrite/tnaqqis fil-firxa tal-moviment tal-ġogi/periartrite
Mhux komuni	spażmi fil-muskoli, sporġenza tad-diska intervertebrali, mijosite
Rari	għoqda f' riġel jew driegħ
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	
Komuni ħafna	proteina fl-awrina, demm fl-awrina
Komuni	ħsara fil-kliewi/nefropatija
Mhux komuni	pollakuriya, idronefroži, pajelokaliektazi, dilatazzjoni tal-uretra
Rari	ċistite mhux infettiva, idroureter, disturb fil-kliewi medjat mill-immunità
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni	iperplażja beninna tal-prostata, uġiħ fis-sider, edima tal-ġenitali, edima fl-iskrotum
Rari	ipomenorreja, menorraġġa, disturb fil-mestrwazzjoni, mestrwazzjoni irregolari, kalċifikazzjoni tal-prostata, infjammazzjoni vulvovaġinali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna	għeja, deni, uġiħ ¹²
Komuni	edima, marda tixbah lill-influwenza, edima fil-wieċ, tertir, disturb fl-għajnejn ¹³
Mhux komuni	uġiħ fil-wieċ, nefħa, intolleranza għat-temperatura, għatx
Rari	reazzjonijiet fis-sit tal-ġhoti, iperplażja, uġiħ ikkawżat mill-apparat mediku, tnixxija ta' sekrezzjoni
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna	test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, test tal-funzjoni tat-tirojde mhux normali, żieda jew tnaqqis fil-lipidi, analiżi tal-awrina mhux normali ¹⁴
Komuni	tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina mill-kliewi, tnaqqis ta' creatine phosphokinase fid-demm/żieda ta' creatine phosphokinase fid-demm, żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demm, żieda fl-amylase, għadd ta' limfoċiti mhux normali/għadd ta' monoċiti mhux normali, żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm, żieda ta' urea fid-demm, żieda fil-piż, żieda fil-lipase, elettrokardjogramma mhux normali, żieda ta' proteina reattiva C, test għall-preżenza ta' demm fl-ippurgar pożittiv, investigazzjoni kardijaka mhux normali ¹⁵
Mhux komuni	żieda fl-għadd tal-plejtlits, test għall-antikorp kontra t-tirojde pożittiv, għadd ta' eosinofili mhux normali, żieda ta' prolactin fid-demm, tnaqqis ta' testosterone fid-demm, żieda fl-ormon li jstimula l-follikuli fid-demm, żieda fl-ormon luteinizanti fid-demm, tnaqqis fil-ħruġ tal-awrina
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Mhux komuni	reazzjoni relatata mal-infuzjoni, tbengil/korrimient fil-muskoli, ksur tal-kustilji

It-termini li ġejjin jirrappreżentaw grupp ta' avvenimenti relatati li jiddeskrivu kundizzjoni medika aktar milli avveniment wieħed.

¹Infjezzjonijiet tal-widnejn jinkludu mastojdite, miringite, u infjammazzjoni tal-parti tan-nofs tal-widna

²Infjezzjonijiet tas-snien u tat-tessut l-artab tal-ħalq jinkludu kandidjasi orali, perikoronite u perijodontite.

³Infjezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda jinkludu ċellulite, follikulite, u axxess taħt il-ġilda.

⁴Disturb fl-aċidi u l-baži jinkludi aċidoži metabolika, alkaloži metabolika, u disturb metaboliku.

⁵Newropatija tinkludi anestezija, anosmija, formikazzjoni, ipoestesija, sinjal ta' Lhermitte, ħsara fin-nervituri, newropatija periferali, parestesija, parosmija, newropatija motorja periferali, newropatija sensorja periferali, paralizi tan-nerv peroneali, paralizi tal-ilsien, disturb tas-VI nerv, ħsara fis-VI nerv, paralizi fil-kordi tal-vuċi.

⁶Infjammazzjoni tal-ghajnejn tinkludi infjammazzjoni tal-ghajnejn, irite, keratite, u uveite.

⁷Disturb fil-widnejn jinkludi uġiġh fil-widnejn, disturb fit-tubu ewstakjan, ipoakuži, infjammazzjoni tal-widna tan-nofs, otorreja, u žanžin fil-widnejn.

⁸Abbaži ta' domanda standard inkluzi bradiaritmiji u takiaritmiji.

⁹Disturbi fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju jinkludu katarru, griżmejn xotti, edima fil-laringi, uġiġh fil-laringi, ostruzzjoni tal-immieher, rinalġja, rinoreja, u irritazzjoni tal-griżmejn.

¹⁰Epatite tinkludi ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, insufficjenza tal-fwied, funzjoni tal-fwied mhux normali, u epatite medjata mill-immunità.

¹¹Raxx jinkludi dermatite, dermatite tixbah l-akne, dermatite allergika, reazzjoni fil-ġilda kkawżata mill-medicina, ekżema, eritema, eritema multiforme, dermatite tal-idejn, sindrome ta' eritrodisestesija palmari-plantari, nuffata, raxx, raxx eritematuż, raxx ġeneralizzat, raxx makulari bl-infafet, raxx bl-infafet, raxx bil-ħakk, raxx bil-ponot, raxx vesikulari, plakka tal-ġilda, u urtikarja.

¹²Uġiġh jinkludi skumdità fis-sider, uġiġh fis-sider, uġiġh fl-ghajnejn, uġiġh fil-glandoli limfatiċi, uġiġh mhux kardijaku fis-sider, u uġiġh.

¹³Disturb fl-ghajnejn jinkludi katarretti, vista doppja, ghajnejn xotti, ħakk fl-ghajnejn, u nefħa fl-ghajnejn.

¹⁴Analizi tal-awrina mhux normali tinkludi bilirubina preżenti fl-awrina, kristalli preżenti fl-awrina, glucose preżenti fl-awrina, zieda ta' urea fl-awrina, partiċelli (*casts*) fl-awrina, preżenza ta' partiċelli (*casts*) fl-awrina, preżenza ta' sediment fl-awrina, zieda ta' bilirubina fl-awrina, preżenza ta' korpi ta' ketoni fl-awrina, zieda ta' urobilinogen fl-awrina, u awrina pożittivi għal ċelluli bojod tad-demmm.

¹⁵Investigazzjoni kardijaka mhux normali tinkludi zieda ta' creatine phosphokinase MB fid-demmm, zieda tal-peptide natriuretiku tal-mohħ, u zieda ta' troponin.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Id-data għar-reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità li ġejjin hija bbażata fuq 403 pazjenti li rċewew toripalimab b'doża ta' 240 mg Q3W flimkien ma' kimoterapija tal-platinum u gemcitabine (n=146) jew flimkien ma' cisplatin u paclitaxel (n=257). Il-linji gwida għall-immaniġġjar ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità (ara sezzjoni 4.4)

Pulmonite relatata mal-immunità

Pulmonite relatata mal-immunità seħħet fi 3.2% (13/403) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu toripalimab f'JUPITER-02 u JUPITER-06, inkluzi 2 (0.5%) reazzjonijiet avversi ta' Grad 3, u 7 (1.7%) ta' Grad 2. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' pulmonite kien ta' 5.4 xhur (medda 1.3 sa 16.6 xhur). It-tul medjan kien ta' 2.8 xhur (medda 0.8 sa 20.9 xhur). Kortikosteroidi ngħataw lil 69.2% (9/13) tal-pazjenti. Twaqqif permanenti seħħ fi 3 (0.7%) pazjenti u twaqqif temporanju ta' toripalimab seħħ f'5 (1.2%) pazjenti. Pulmonite relatata mal-immunità fieqet f'31.0% (4/13) tal-pazjenti.

Kolite relatata mal-immunità

Kolite relatata mal-immunità seħħet f'0.7% (3/403) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu toripalimab f'JUPITER-02 u JUPITER-06, inkluzi 2 (0.5%) reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 u 1 (0.2%) ta' Grad 2. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' kolite kien ta' 3.7 xhur (medda 1.5 sa 5.1 xhur). It-tul medjan kien ta' 1.3 xhur (medda 1.3 sa 1.3 xhur). Kortikosteroidi ngħataw lil 66.7% (2/3) ta' dawn il-pazjenti. Twaqqif permanenti seħħ f'żewġ (0.5%) pazjenti u twaqqif temporanju ta' toripalimab seħħ f'pazjent wieħed (0.2%). Kolite relatata mal-immunità fieqet fi 33% (1/3) ta' dawn il-pazjenti.

Epatotossicità u epatite relatata mal-immunità

Epatite relatata mal-immunità seħħet fi 2.0% (8/403) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu toripalimab f'JUPITER-02 u JUPITER-06, inkluzi 2 (0.5%) reazzjonijiet avversi ta' Grad 4, 5 (1.2 %) ta' Grad 3, u 1 (0.2%) ta' Grad 2. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-epatite kien ta' 4.0 xhur (medda 0.7 sa 22.7 xhur). It-tul medjan kien ta' 0.6 xhur (medda 0.4 sa 3.2 xhur). Kortikosteroidi ngħataw lil 7 mit-8 (87.5%) pazjenti. Twaqqif permanenti seħħ f'5 (1.2%) pazjenti u twaqqif temporanju ta' toripalimab seħħ f'2 (0.5%) pazjenti. Epatite relatata mal-immunità fieqet f'87.5% (7/8) ta' dawn il-pazjenti.

Endokrinopatiji relatati mal-immunità

Insuffiċjenza adrenali relatata mal-immunità seħhet f'0.2% (1/403) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu toripalimab f'JUPITER-02 u JUPITER-06, inkluża reazzjoni avversa waħda (0.2%) ta' Grad 3. Iż-żmien għall-bidu tar-reazzjoni avversa kien ta' 2.0 xhur. Lil dan il-pazjent ingħatawlu l-kortikosteroidi. Toripalimab twaqqaf b'mod permanenti.

It-tirojdite seħhet fi 2.0% (8/403) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu toripalimab f'JUPITER-02 u JUPITER-06, inklużi 4 reazzjonijiet avversi ta' Grad 2 (1.0%) u 4 ta' Grad 1 (1.0%). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' tirojdite kien ta' 5.9 xhur (medda 0.7 sa 13.5 xhur). It-tul medjan kien ta' 11.7 xhur (medda 7.4 sa 17.8 xhur). Kortikosteroidi kienu meħtieġa f'1/8 (12.5%) tal-pazjenti u sostituzzjoni tal-ormoni f'5/8 (62.5%). It-twaqqif permanenti seħh f'1/403 (0.2%) tal-pazjenti u interruzzjoni tad-doża f'1/403 (0.2%) tal-pazjenti. It-tirojdite fieqet fi 12.5% (1/8) ta' dawn il-pazjenti.

F'pazjenti li kienu qed jirċievu toripalimab f'JUPITER-02 u JUPITER-06, l-ipertirojdiżmu seħh fi 2.0% (8/403) tal-pazjenti, li kollha kienu reazzjonijiet avversi ta' Grad 1. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' ipertirojdiżmu kien ta' 6.5 xhur (medda 1.5 sa 12.5 xhur). It-tul medjan kien ta' 1.4 xhur (medda 0.7 sa 3.7 xhur).

L-ipotirojdiżmu seħh fi 17.1% (69/403) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu toripalimab f'JUPITER-02 u JUPITER-06, b'46 reazzjoni avversa ta' Grad 2 (11.4%) u 23 ta' Grad 1 (5.7%). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' ipotirojdiżmu kien ta' 5.9 xhur (medda 1.2 sa 20.7 xhur). It-tul medjan kien ta' 3.2 xhur (medda 0.4 sa 30.6 xhur). Terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde kienet meħtieġa fi 72.5% (50/69) tal-pazjenti. Kortikosteroidi ngħataw lil 1/69 (1.4%) tal-pazjenti. L-ebda pazjent ma waqqaf b'mod permanenti u 1.2% (5/403) tal-pazjenti interrompew toripalimab.

F'pazjenti li kienu qed jirċievu toripalimab f'JUPITER-02 u JUPITER-06, id-dijabete mellitus seħhet f'0.2% (1/403) tal-pazjenti, inkluża reazzjoni avversa waħda (0.2%) ta' Grad 3, u l-ebda reazzjoni avversa ta' Grad 2. Iż-żmien għall-bidu tad-dijabete mellitus kien ta' 0.7 xhur. Il-pazjent ma rċevix kortikosteroidi iżda gie ttrattat bl-insulina. Il-pazjent ma waqqafx toripalimab b'mod permanenti jew temporanju.

F'pazjenti li kienu qed jirċievu toripalimab f'JUPITER-02 u JUPITER-06, l-ipofizite seħhet f'0.2% (1/403) tal-pazjenti, b'reazzjoni avversa waħda (0.2%) ta' Grad 2. Iż-żmien għall-bidu tal-ipofizite kien ta' 23.7 xhur. Ingħataw kortikosteroidi u l-pazjent ma waqqafx toripalimab b'mod permanenti jew temporanju.

Reazzjonijiet avversi fil-ġilda relatati mal-immunità

Ir-reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mal-immunità seħhew f'9.4% (38/403) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu toripalimab f'JUPITER-02 u JUPITER-06, inklużi 12-il reazzjoni avversa ta' Grad 3 (3.0%) u 8 ta' Grad 2 (2.0%). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mal-immunità kien ta' 1.0 xhur (medda 0.1 sa 23.1 xhur). It-tul medjan kien ta' 1.2 xhur (medda 0.1 sa 13.1 xhur). Kortikosteroidi sistemici kienu meħtieġa fi 18.4% (7/38) tal-pazjenti b'reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mal-immunità. Ir-reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mal-immunità wasslu għal waqfien permanenti jew interruzzjoni ta' toripalimab f'1.5% (6) tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mal-immunità fiequ fi 73.7% (28/38) ta' dawn il-pazjenti.

Mijokardite relatata mal-immunità

Mijokardite relatata mal-immunità seħhet f'0.7% (3/403) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu toripalimab f'JUPITER-02 u JUPITER-06, inklużi 2 (0.5%) reazzjonijiet avversi ta' Grad 4 u 1 (0.2%) ta' Grad 3. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' mijokardite relatata mal-immunità kien ta' 1.7 xhur (medda 1.4 sa 4.1 xhur). It-tul medjan kien ta' 1.3 xhur (medda 1.0 sa 1.6 xhur). It-tliet pazjenti kollha b'mijokardite relatata mal-immunità rċewew kortikosteroidi. Żewġ pazjenti waqqfu toripalimab b'mod permanenti u l-ebda pazjent ma interrompa d-dożaġġ. Mijokardite relatata mal-immunità fieqet fi 33.3% (1/3) ta' dawn il-pazjenti.

Mijosite relatata mal-immunità

Mijosite relatata mal-immunità seħhet f'0.5% (2/403) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu toripalimab f'JUPITER-02 u JUPITER-06, inkluż 2 (0.5%) avvenimenti avversi ta' Grad 3 u l-ebda avveniment

avvers ta' Grad 2. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' mijosite relatata mal-immunità kien ta' 2.5 xhur (medda 1.2 sa 3.9 xhur). Iż-żewġ pazjenti b'mijosite relatata mal-immunità rċewew kortikosteroidi u t-tnejn waqqfu toripalimab b'mod permanenti.

Nefrite relatata mal-immunità

Nefrite relatata mal-immunità seħħet f'0.2% (1/403) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu toripalimab f'JUPITER-02 u JUPITER-06. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' nefrite relatata mal-immunità kien ta' 18.2 xhur u t-tul kien ta' 3.3 xhur. Il-pazjent b'nefrite relatata mal-immunità (Grad 4) kien jeħtieġ kortikosteroidi sistemici u n-nefrite wasslet għat-twaqqif ta' toripalimab. In-nefrite fieqet f'dan il-pazjent.

Reazzjonijiet avversi oħra relatati mal-immunità

Ċistite relatata mal-immunità seħħet fi 0.5% (2/403) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu toripalimab f'JUPITER-02 u JUPITER-06, inklużi reazzjonijiet avversi waħda ta' Grad 3 (0.2%) u waħda ta' Grad 1 (0.2%). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' ċistite relatata mal-immunità kien ta' 5.0 xhur (medda 3.4 sa 6.6 xhur). Terapija b'kortikosteroidi kienet meħtieġa f'pazjent wiehded b'ċistite ta' Grad 3 li waqqaf toripalimab b'mod permanenti wkoll. Il-pazjent l-ieħor ma waqqafx id-dożagġ. Ċistite relatata mal-immunità fieqet fil-pazjent wiehded b'ċistite ta' Grad 3 li rċieva trattament ta' kortikosteroidi.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Mill-403 pazjenti li rċewew toripalimab flimkien ma' kimoterapija li fiha l-platinum f'JUPITER-02 jew JUPITER-06, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni seħħew fi 11-il pazjent (2.7%), inklużi reazzjonijiet avversi ta' Grad 4 (0.2%), Grad 3 (0.2%) u Grad 2 (0.5%).

B'mod globali, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni seħħew fi 28 (1.8%) minn 1514-il pazjent ittrattati b'toripalimab, inklużi reazzjonijiet ta' Grad 4 (0.07%) u Grad 3 (0.13%). Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni wasslet għal twaqqif permanenti ta' toripalimab fi 3 (0.2%) pazjenti. Sintomi komuni ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jinkludu deni, tertir, raxx, ħakk, dardir u pressjoni baxxa.

Immunogeniċità

Bħal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal ta' immunogeniċità. F'pazjenti li rċewew toripalimab, antikorpi għal toripalimab li tfaċċaw mat-trattament ġew osservati fi 8.7% (128/1479) tal-pazjenti li setgħu jiġu evalwati ttestjati. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' xi effett klinikament rilevanti tal-iżvilupp ta' antikorpi kontra toripalimab fuq il-farmakokinetika tiegħu. Fl-istudji kollha, iż-żmien medjan għall-bidu ta' ADA kien ta' 46 jum (medda minn 14 sa 506 ijiem). Hemm għadd insuffiċjenti ta' pazjenti biex jiġi evalwat b'mod adegwat l-effett ta' ADAs fuq l-effikaċja.

Anzjani

Mill-403 pazjenti ttrattati b'toripalimab flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinum fi studji kliniċi, 73.2% (295/403) kellhom inqas minn 65 sena u 26.8% (108/403) kellhom 65 sena jew aktar.

Ma kienet osservata L-ebda differenza globali fis-sigurtà bejn pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena u pazjenti iżgħar li kienu qed jirċievu toripalimab.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, kodiċi ATC: L01FF13

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Toripalimab huwa antikorp monoklonali umanizzat tal-IgG4 li jintrabat mar-riċettur PD-1 u jimblokka l-interazzjoni tiegħu ma' PD-L1 u PD-L2, u jirrilaxxa inibizzjoni medjata mill-mogħdija PD-1 tar-rispons immunitarju, inkluż ir-rispons immunitarju kontra t-tumur. L-irbit tal-ligands PD-1, PD-L1 u PD-L2, mar-riċettur PD-1 misjub fuq iċ-ċelluli T, jinibixxi l-proliferazzjoni taċ-ċelluli T, il-produzzjoni taċ-ċitokini u l-attività ċitotossika.

Effikaċja klinika u sigurtà

Karċinoma nażofaringeali

L-effikaċja ta' toripalimab flimkien ma' cisplatin u gemcitabine giet investigata f' JUPITER-02, studju randomised, b'aktar minn ċentru wieħed, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo f' 289 pazjent b'karċinoma nażofaringeali (NPC, nasopharyngeal carcinoma) metastatika jew rikorrenti, avvanzata lokalmment, li ma rrispondietx għal terapija ta' kura, li ma kinux irċevew kimoterapija sistemika preċedenti għal marda rikorrenti jew metastatika. Pazjenti b'NPC rikorrenti wara trattament b'intenzjoni ta' kura kienu meħtieġa li jkollhom intervall ta' mill-inqas 6 xhur bejn l-aħħar doża ta' radjoterapija jew kimoterapija u rikorrenza. Pazjenti b'mard awtoimmuni, minbarra ipotiroidiżmu stabbli jew dijabete tat-Tip I, u pazjenti li kellihom bżonn immunosoppressjoni sistemika ma kinux eliġibbli.

Ir-randomisation kienet stratifikata skont ECOG PS (0 kontra 1) u l-istadju tal-marda (rikorrenti versus metastatika) meta daħlu fl-istudju. Il-pazjenti ġew randomised (1:1) biex jirċievu wieħed mit-trattamenti li ġejjin:

- Toripalimab 240 mg ġol-vini fil-Jum 1 flimkien ma' cisplatin 80 mg/m² fil-Jum 1 u gemcitabine 1 000 mg/m² fil-Jiem 1 u 8 kull 3 ġimgħat għal massimu ta' 6 ċikli, segwit minn toripalimab 240 mg darba kull 3 ġimgħat, jew
- Plaċebo ġol-vini fil-Jum 1 flimkien ma' cisplatin 80 mg/m² fil-Jum 1 u gemcitabine 1 000 mg/m² fil-Jiem 1 u 8 kull 3 ġimgħat għal massimu ta' 6 ċikli, segwit minn plaċebo darba kull 3 ġimgħat.

It-trattament b'toripalimab jew plaċebo kompli sal-progressjoni tal-marda skont il-kriterji tal-evalwazzjoni tar-rispons f'tumuri solidi (RECIST, response evaluation criteria in solid tumours) v1.1 (bl-eċċezzjoni nnutata hawn taht), tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' sentejn. L-ġhoti ta' toripalimab kien permiss wara l-progressjoni radjografika jekk il-pazjent kien qed jiehu benefiċċju kif evalwat mill-investigatur. Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 6 ġimgħat għall-ewwel 12-il xahar u kull 9 ġimgħat wara dan. Il-miżura ewlenija tar-riżultat tal-effikaċja kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival) evalwata minn Kumitat Indipendenti ta' Analizi Blinded (BIRC, Blinded Independent Review Committee) skont RECIST v1.1.

Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 48 sena (medda: 19 sa 72), 4.8% b'età ta' 65 sena jew aktar, 83% irġiel, 100% Asjatiċi, u ECOG PS ta' 0 (57%) jew 1 (43%). Madwar 86% tal-popolazzjoni tal-istudju kellhom marda metastatika waqt ir-randomisation, b'sottotipi istoloġiċi ta' NPC inklużi 98% b'karċinoma taċ-ċelluli skwamużi mhux keratinizzanti, 1% keratinizzanti, u 1% b'NPC mhux ikklassifikata/ohra. Il-maġġoranza (63%) tal-pazjenti kellhom titri tal-virus Epstein-Barr (EBV) fis-serum ta' ≥ 2000 U/mL.

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS evalwata minn BIRC (HR 0.52; $p=0.0003$) u fl-OS għal pazjenti randomised għal toripalimab flimkien ma' cisplatin/gemcitabine meta mqabbla ma' cisplatin u gemcitabine ma' plaċebo.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 3, fil-Figura 1 u l-Figura 2 hawn taht.

Tabella 3: Rizultati tal-effikaċja f'JUPITER-02

Punti finali ¹	Toripalimab + cisplatin/ gemcitabine N =146	Plaċebo + cisplatin/ gemcitabine N =143
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival) evalwata minn BIRC		
Numru ta' avvenimenti ta' PFS (%)	63 (43.2)	87 (60.8)
PFS medjana, xhur (CI ta' 95%)	21.4 (11.7, NE)	8.2 (7.0, 9.8)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.52 (0.37, 0.73)	
Valur p nominali ³	< 0.0001	
Sopravivenza globali (OS, overall survival)		
Numru ta' mwiet (%)	57 (39.0)	76 (53.1)
OS medjana, f'xhur (CI ta' 95%)	NE (38.7, NE)	33.7 (27.0, 44.2)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.63 (0.45, 0.89)	
Valur p ³	0.0083	

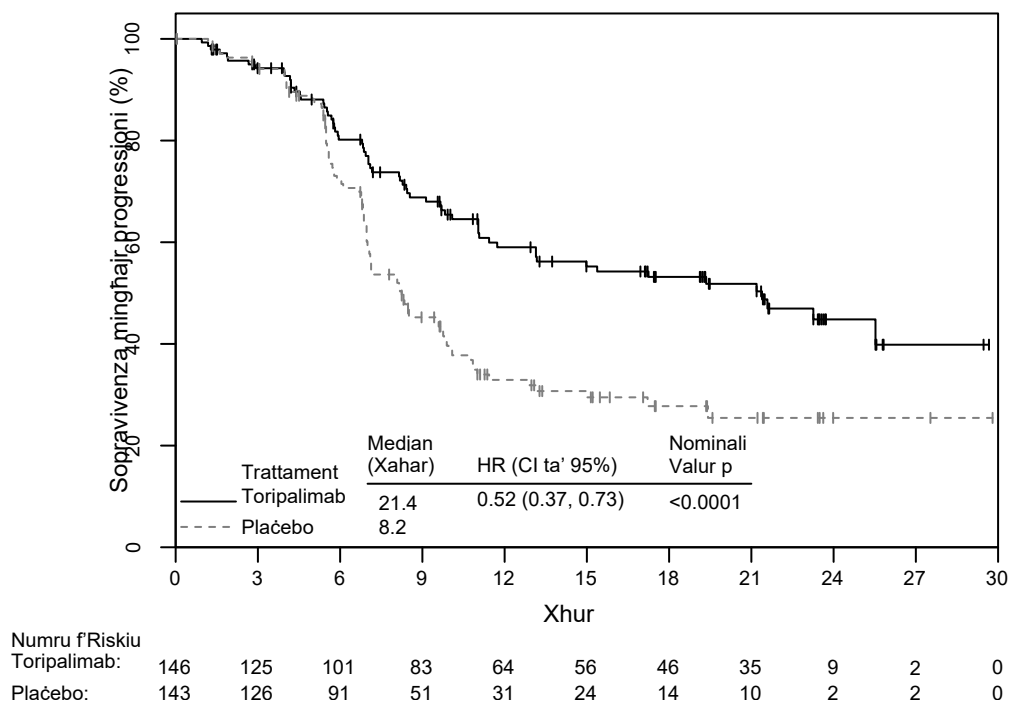
¹ L-analiżi finali tal-PFS kienet ibbażata fuq id-*data* b'data ta' meta waqfet tingabar id-*data* tat-08 ta' Ġunju 2021 u l-analiżi finali tal-OS kienet ibbażata fuq id-*data* b'data ta' meta waqfet tingabar id-*data* tat-18 ta' Novembru 2022.

² Il-proporzjon ta' periklu u l-intervall ta' kunfidenza tiegħu ġew ikkalkulati bl-użu ta' mudell stratifikat ta' perikli proporzjonali ta' Cox.

³ Valur p fuq żewġ naħat, ibbażat fuq test stratifikat log-rank.

BIRC=blinded independent review committee (kumitat ta' analiżi indipendenti blinded); CI= confidence interval (intervall ta' kunfidenza); NE=Not estimable (Ma jistax jiġi stmat)

Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier għal PFS evalwata minn BIRC f'JUPITER-02



data meta waqfet tingabar id-*data*: 08 ta' Ġunju 2021

Figura 2: Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza globali f'JUPITER-02

evalwata minn Kumitat Indipendenti ta' Analizi Blinded (BIRC, Blinded Independent Review Committee) skont RECIST v1.1. u OS.

Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 63 sena (medda: 20 sa 75), 38% b'età ta' 65 sena jew aktar, 85% irġiel, 100% Asjatiċi, u ECOG PS ta' 0 (26%) jew 1 (74%). Disgħa u sebghin fil-mija tal-pazjenti kellhom marda metastatika meta daħlu fl-istudju.

Ir-riżultati tal-analiżi finali tal-PFS determinata minn BIRC urew titjib statistikament sinifikanti fil-PFS. Fl-analiżi finali tal-OS (data meta waqfet tingabar id-data tat-23 ta' Frar 2023), l-istudju wera titjib konsistenti fl-OS (HR 0.72; CI ta' 95% 0.58-0.88).

Ir-riżultati tal-effikaċja tal-OS u tal-PFS determinata minn BIRC huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 4, fil-Figura 3 u l-Figura 4 hawn taht.

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja f'JUPITER-06

	Toripalimab + paclitaxel/cisplatin N = 257	Plaċebo + paclitaxel/cisplatin N = 257
Sopravivenza globali (OS, overall survival)¹		
Numru ta' avvenimenti ta' OS (%)	172 (66.9)	195 (75.9)
OS medjana, xhur (CI ta' 95%)	17.7 (14.6, 20.8)	12.9 (11.6, 14.1)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.72 (0.58, 0.88)	
Valur p ³	0.0016	
Sopravivenza minghajr progressjoni (PFS, progression-free survival)⁴ evalwata minn BIRC		
Numru ta' avvenimenti ta' PFS (%)	132 (51.4)	164 (63.8)
PFS medjana, xhur (CI ta' 95%)	5.7 (5.6, 7.0)	5.5 (5.2, 5.6)
Proporzjon ta' periklu ² (CI ta' 95%)	0.58 (0.46, 0.74)	
Valur p ³	< 0.0001	

¹Id-data meta waqfet tingabar id-data għall-analiżi finali tal-OS kienet it-23 ta' Frar 2023.

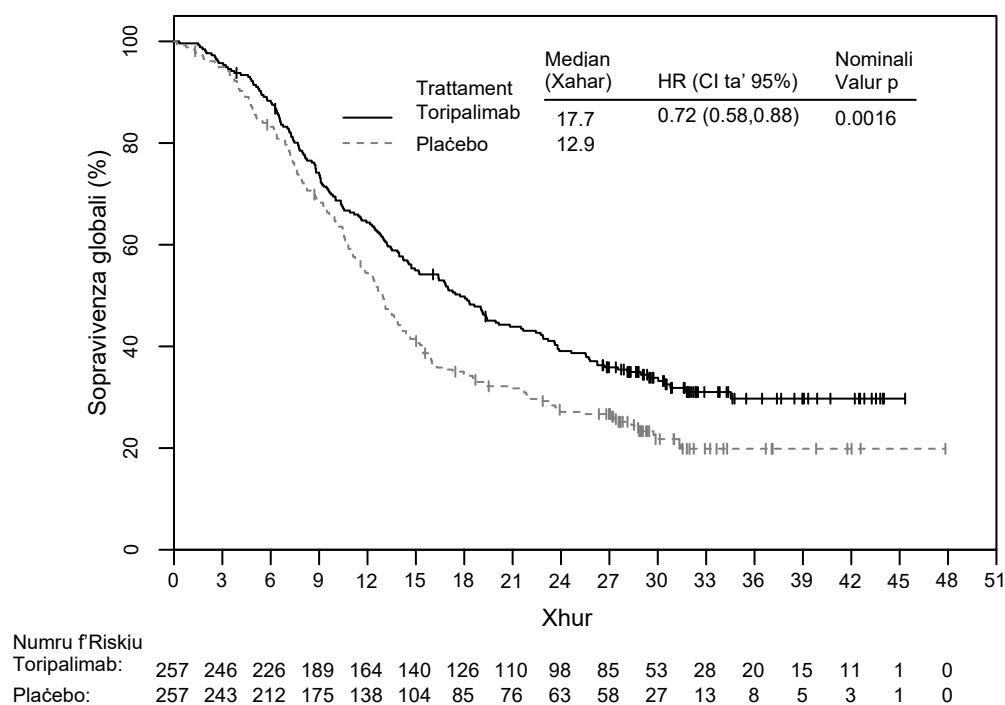
²Il-proporzjon ta' periklu u l-intervall ta' kunfidenza tiegħu ġew ikkalkulati bl-użu ta' mudell stratifikat ta' perikli proporzjonali ta' Cox.

³Valur p fuq żewġ naħat, ibbażat fuq test stratifikat log-rank.

⁴Id-data meta waqfet tingabar id-data għall-analiżi finali tal-PFS kienet it-22 ta' Marzu 2021.

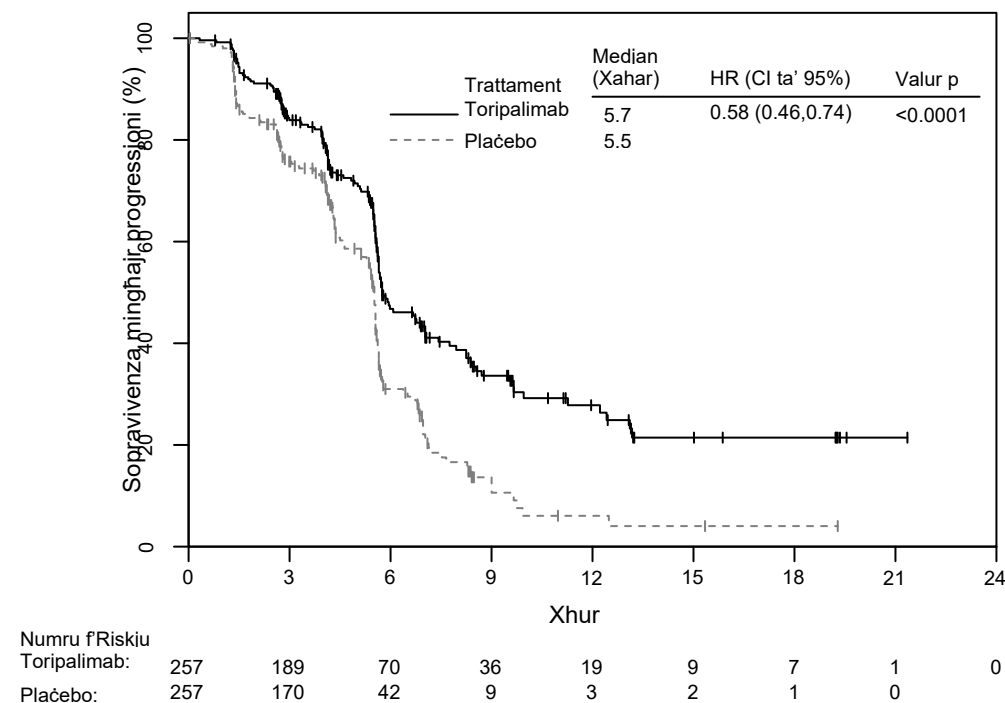
BIRC=blinded independent review committee (kumitat ta' analiżi indipendenti blinded); CI= confidence interval (intervall ta' kunfidenza)

Figura 3: Kurvi Kaplan-Meier ghas-sopravivenza globali f'JUPITER-06



data meta waqfet tingabar id-data: 23 ta' Frar 2023

Figura 4: Kurvi Kaplan-Meier ghal PFS evalwata minn BIRC f'JUPITER-06



data meta waqfet tingabar id-data: 22 ta' Marzu 2021

Effikaċja u stat ta' PD-L1

F'analizi esploratorja tal-PFS u l-OS ta' sottogrupp, id-daqs tal-effetti tat-trattament deher simili fost is-sottogruppi ta' pazjenti abbażi tal-espressjoni ta' PD-L1.

Popolazzjoni anzjana

Kien hemm 195 pazjent (38%) li kellhom età ta' 65 sena jew aktar. Ma kienet osservata L-ebda differenza globali fl-effikaċja bejn pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena u pazjenti iżgħar li kienu qed jirċievu toripalimab flimkien ma' paclitaxel/cisplatin.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Agenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'LOQTORZI f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-kondizzjonijiet kollha fil-kategorija ta' neoplażmi malinni (minbarra dawk tas-CNS, tat-tessut ematopoetiku u tal-limfa u melanoma) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' Toripalimab kienet ikkaratterizzata bl-użu ta' analiżi PK tal-popolazzjoni li kienet tinkludi *data* minn 574 pazjent minn 5 studji kliniċi b'diversi tumuri solidi li rċewew dożaġġ fiss (80 sa 480 mg Q2W jew Q3W) jew ibbażat fuq il-piż (medda: 1 sa 10 mg/kg Q2W), inklużi 92 pazjent b'NPC u 236 pazjent b'OSCC li rċewew toripalimab b'dożi ta' 240 mg kull 3 ġimgħat f'JUPITER-02 u JUPITER-06, rispettivament.

Il-parametri tal-farmakokinetika ta' Toripalimab huma pprezentati bħala medja ġeometrika (koeffiċjent ta' varjazzjoni [CV, coefficient of variation]%) sakemm ma jkunx innutat mod ieħor.

Assorbiment

Toripalimab jingħata permezz tar-rotta ta' għoti ġol-vini; għalhekk, huwa bijodisponibbli kompletament.

Distribuzzjoni

Toripalimab jiġi distribwit primarjament fil-plażma b'volum ta' distribuzzjoni ġeometriku medju fi stat fiss ta' madwar 3.8 L (CV=27.4%).

Bijotrasformazzjoni

Ma sarux studji dedikati dwar il-metaboliżmu. Bħala antikorp monoklonali, toripalimab huwa mistenni li jiġi metabolizzat f'peptidi żgħar, aċidi amminiċi, u karboidrati żgħar permezz ta' mogħdijiet kataboliċi jew permezz ta' endoċitożi medjata minn riċettur. Il-prodotti tad-degradazzjoni huma eliminati permezz ta' tneħħija mill-kliwi jew imorru lura fil-gabra ta' nutrijenti mingħajr effetti bijoloġiċi.

Eliminazzjoni

Il-farmakokinetika ta' Toripalimab segwiet mudell ta' 2 kompartimenti bi tneħħija (CL, clearance) li tvarja mal-ħin. CL medja kienet ta' 12.01 mL/sieġha (CV = 27%) wara l-ewwel doża u 8.49 mL/sieġha (CV = 24.4%) fi stat fiss. Il-valur ġeometriku medju (CV%) għall-half-life terminali huwa ta' 14-il jum (32.5%) fi stat fiss b'toripalimab mogħti b'doża ta' 240 mg Q3W.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment għal toripalimab, kif espress mill-ogħla konċentrazzjonijiet (C_{max} , *peak concentration*), żdied b'mod proporzjonali mad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 80 sa 480 mg Q2W. Il-konċentrazzjonijiet minimi (C_{min} , *trough concentrations*) ġeometriċi medji fi stat fiss kienu stmati fil-mudell PK tal-popolazzjoni bħala 26.3 µg/mL f'pazjenti li kienu qed jirċievu 240 mg kull 3 ġimgħat. L-akkumulazzjoni medja ta' C_{min} fi stat fiss hija ta' 2.7 darbiet meta mqabbla ma' C_{min} wara l-ewwel doża.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

Ir-relazzjonijiet bejn l-esponiment u r-rispons għal toripalimab għall-effikaċja huma essenzjalment ċatti fuq il-firxa ta' esponimenti miksuba għal karċinoma nażofaringeali f'JUPITER-02 u għal OSCC f'JUPITER-06. Ir-relazzjonijiet bejn l-esponiment u r-rispons għal toripalimab għas-sigurtà urew relazzjonijiet negattivi (inversi) fuq il-firxa ta' esponimenti miksuba; madankollu, dan x'aktarx huwa fattur li jirrifletti l-akkumulazzjoni ta' toripalimab.

L-okkupazzjoni shiha tar-ricettur ta' PD-1 antiċipata fiċ-ċelluli immuni nkisbet b'esponimenti inqas mill-konċentrazzjonijiet minimi medji wara l-ewwel doża u fl-istat fiss b'doża ta' 240 mg Q3W.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' toripalimab abbażi tal-età (medda: 19 sa 85 sena), il-piż tal-ġisem (medda: 39 sa 164 kg), is-sess tal-persuna, kimoterapija konkomitanti, indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat, indeboliment tal-fwied ħafif, piż tat-tumur u kanċer primarju.

Indeboliment tal-kliewi

L-effett ta' indeboliment tal-kliewi bbażat fuq it-tneħħija tal-kreatinina stmata fuq it-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni ta' toripalimab ġie evalwat bl-użu ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. Ma nstabu l-ebda differenzi fit-tneħħija jew fil-volum tad-distribuzzjoni bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (CLcr 60 sa 89 mL/min; n=483) jew moderat (CLcr 30 sa 59 mL/min; n=114) u pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. L-effett ta' indeboliment tal-kliewi sever (CLcr 15 sa 29 mL/min) fuq il-farmakokinetika ta' toripalimab ma ġiex studjat.

Indeboliment tal-fwied

L-effetti ta' indeboliment tal-fwied bl-użu tas-sistema ta' klassifikazzjoni tal-Kriterji Komuni tat-Terminologija tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (NCI CTCAE, US National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events) għal disfunzjoni tal-fwied fuq it-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni ta' toripalimab ġew evalwati bl-użu ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. Ma nstabet l-ebda differenza fit-tneħħija jew fil-volum tad-distribuzzjoni bejn pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Grad 1, n=166) (bilirubina totali sa 1.5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) jew bilirubina totali fil-limiti normali u aspartate transaminase (AST) jew alanine transaminase (ALT) ta' > 1 u ≤ 3 darbiet il-ULN) meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali. Kien hemm numru limitat ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Grad 2, n=1; bilirubina totali > 1.5 sa 3 darbiet il-ULN u kwalunkwe AST) u ma kien hemm l-ebda pazjent b'indeboliment tal-fwied sever (Grad 3; bilirubina totali > 3 darbiet il-ULN u kwalunkwe AST) irreġistrat fl-istudji kliniċi ta' toripalimab.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sarux studji biex jittestjaw il-potenzjal ta' karċinogeniċità jew ġenotossiċità ta' toripalimab.

Ma sarux studji dwar ir-riproduzzjoni tal-annimali b'toripalimab biex jiġi evalwat l-effett tiegħu fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp tal-fetu. Funzjoni ċentrali tal-mogħdija PD-1/PD-L1 hija li tippreserva t-tqala billi tinżamm it-tolleranza immuni tal-omm għall-fetu. F'mudelli tat-tqala fil-grieden, l-imblokk tas-sinjalar ta' PD-L1 intwera li jfixxkel it-tolleranza għall-fetu u li jwassal għal zieda fit-telf tal-fetu.

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'toripalimab. Fi studji ta' 4 ġimghat u 26 ġimgha dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti f'xadini cynomolgus, ma kien hemm l-ebda effett avvers jew notevoli fl-organi riproduttivi maskili u femminili. Madankollu, daww l-annimali probabbli ma kinux sesswalment maturi.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Citric acid monohydrate
Mannitol
Polysorbate 80
Sodium chloride
Sodium citrate dihydrate
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Wara d-dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu wara d-dilwizzjoni għet murija għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew f'temperatura ta' 20 °C sa 25 °C. Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu ta' dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskji ta' kontaminazzjoni mill-mikrobi, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-frیża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett tal-ħġieġ borosilikat newtrali tat-Tip 1 b'għatu ssiġillat b'tapp tal-lastiku chlorobutyl u ssiġillat b'siġill flip-off ta' 20 mm (aluminium), li fih 6 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Preparazzjoni

- Spezzjona s-soluzzjoni viżwalment għal frak u bidla fil-kulur. Is-soluzzjoni hija ċara għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal kemxejn safranija. Armi l-kunjett jekk jiġi osservat frak viżibbli.
- Iddilwixxi LOQTORZI qabel l-għoti ġol-vini.
- Iġbed il-volum meħtieġ ta' LOQTORZI u injettah bil-mod go borża tal-infużjoni ta' 100 mL jew 250 mL li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod. Thawwadx. Il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 1 mg/mL u 3 mg/mL.

Għoti

- Agħti s-soluzzjoni dilwita ġol-vini permezz ta' pompa tal-infużjoni bl-użu ta' filtru sterili fil-pajp (daqs tal-pori ta' 0.2 mikroni jew 0.22 mikron).
- L-ewwel infużjoni: infużjoni fuq medda ta' mill-inqas 60 minuta.
- Infużjonijiet sussegwenti: jekk ma sehhet l-ebda reazzjoni relatata mal-infużjoni matul l-ewwel infużjoni, infużjonijiet sussegwenti jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta.
- Tagħtix flimkien ma' prodotti mediċinali oħra mill-istess pajp ġol-vini.
- Meta jingħata fl-istess jum tal-kimoterapija, LOQTORZI għandu jingħata qabel il-kimoterapija.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1853/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19-09-2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Suzhou Union Biopharm Co., Ltd.
999 Longqiao Rd
Wujiang
Suzhou, Jiangsu, 215299
Iċ-Ċina

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02 EK84
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/EC u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn LOQTORZI jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li huma mistennija jippreskrivu u jużaw LOQTORZI ikollhom aċċess għal/jigu pprovduti bil-kartuna ta' twissija għall-pazjent.

Il-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Li t-trattament b'LOQTORZI jista' jżid ir-riskju ta':
 - Pulmonite relatata mal-immunità
 - Kolite relatata mal-immunità
 - Epatite relatata mal-immunità
 - Nefrite relatata mal-immunità
 - Endokrinopatiji relatati mal-immunità
 - Reazzjonijiet avversi fil-ġilda relatati mal-immunità
 - Reazzjonijiet avversi oħra relatati mal-immunità
- Sinjali jew sintomi tat-tħassib dwar is-sigurtà u meta wieħed għandu jfittex attenzjoni minn għand fornitur tal-kura tas-saħħa (HCP, healthcare provider).
- Dettalji tal-kuntatt ta' min jippreskrivi LOQTORZI
- L-importanza li l-kartuna ta' twissija għall-pazjent tingarr il-hin kollu u li tintwera fil-visti mediċi kollha lil professjonisti tal-kura tas-saħħa minbarra dak li ppreskriviha (eż., professjonisti tal-kura tas-saħħa tal-emergenza).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

LOQTORZI 240 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
toripalimab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' konċentrat fih 40 mg ta' toripalimab.
Kunnett wiehed ta' 6 mL fih 240 mg ta' toripalimab.

3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: citric acid monohydrate, mannitol, polysorbate 80, sodium chloride, sodium citrate dihydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

240 mg/6 mL

Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Aqra l-fuljett ta' tagħrif biex tara kemm iddum tajba l-mediċina dilwita.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza. Ahżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1853/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

LOQTORZI 240 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
toripalimab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS Irreferi għat-tikketta tal-kontenitur għad-data ta' skadenza. Irreġistra d-data u l-hin meta jinfetħ il-kunjett għad-dilwizzjoni.

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

240 mg/6 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

LOQTORZI 240 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni toripalimab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Huwa importanti li żżomm il-kartuna ta' twissija għall-pazjent miegħek waqt it-trattament.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu LOQTORZI u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata LOQTORZI
3. Kif tingħata LOQTORZI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen LOQTORZI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu LOQTORZI u għalxiex jintuża

LOQTORZI fih is-sustanza attiva toripalimab, li hija antikorp monoklonali, tip ta' proteina iddisinjata biex tagħraf u tehel ma' sustanza speċifika fil-mira fil-ġisem.

LOQTORZI jintuża fl-adulti biex jittratta:

- tip ta' kanċer tar-ras u l-għonq imsejjaħ kanċer nażofaringeali li jibda fil-parti ta' fuq tal-gerżuma wara l-immieher u hdejn il-baži tal-kranju. Jintuża meta l-kanċer ikun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem, jew ikun tfaċċa mill-ġdid wara trattament preċedenti u ma jkunx jista' jitneħħa permezz ta' kirurġija.
- tip ta' kanċer tal-esofagu imsejjaħ kanċer taċ-ċelluli skwamużi tal-esofagu. Jintuża meta l-kanċer ma jkunx jista' jitneħħa permezz ta' kirurġija, ikun tfaċċa mill-ġdid wara trattament preċedenti jew ikun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem.

LOQTORZI jingħata flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer. Huwa importanti li taqra wkoll il-fuljetti ta' taghrif ta' dawn il-mediċini. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar LOQTORZI jew dwar dawn il-mediċini l-oħra, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

Is-sustanza attiva f'LOQTORZI, toripalimab, taħdem billi tehel ma' proteina fil-mira msejjaħ riċettur tal-mewt programmata-1 (PD-1, programmed death-1 receptor). PD-1 jista' jitfi l-attività taċ-ċelluli T (tip ta' ċelluli bojod tad-demm li jiffurmaw parti mis-sistema immunitarja, id-difiża naturali tal-ġisem), u dan jipprevjeni lis-sistema immunitarja tiegħek milli tigġieled il-kanċer. Billi jehel ma' PD-1, toripalimab jimblokka l-azzjoni tiegħu u jipprevieni milli jitfi ċ-ċelluli T tiegħek. Dan jgħin biex tiżdied l-attività tagħhom kontra l-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata LOQTORZI

M'għandekx tinghata LOQTORZI

- jekk inti allergiku għal toripalimab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tirċievi LOQTORZI jekk inti:

- għandek marda awtoimmuni (marda fejn il-ġisem jattakka liċ-ċelluli tiegħu stess)
- għandek problemi fil-pulmun jew problemi biex tiegħu n-nifs (imsejha pulmonite)
- qalulek li l-kanċer tiegħek infirex lejn il-moħħ
- għandek infezzjoni attiva tal-fwied ikkawżata minn virus, inklużi epatite B (HBV, hepatitis B) jew epatite Ċ (HCV, hepatitis C)
- għandek tuberkulożi attiva (TB, tuberculosis)
- għandek infezzjoni tal-virus tal-immunodeficienza umana (HIV, human immunodeficiency virus) jew is-sindrome tal-immunodeficienza akkwistata (AIDS, acquired immunodeficiency syndrome)
- għandek ħsara fil-fwied
- għandek ħsara fil-kliewi
- kellek trapjant ta' organu solidu jew trapjant tal-mudullun (ċelluli staminali) li uża ċelluli staminali ta' donatur (alloġeniku)
- bħalissa qed tiegħu medicini biex irazznu s-sistema immunitarja tiegħek. Eżempji ta' dawn jistgħu jinkludu kortikosteroidi, bħal prednisone.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata LOQTORZI.

Meta tiegħu LOQTORZI, tista' tiżviluppa xi effetti sekondarji serji. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkun ta' theddida għall-ħajja u jistgħu jseħħu fi kwalunkwe ħin waqt it-trattament jew anke wara li jkun spicċa t-trattament tiegħek. Jista' jkollok aktar minn effett sekondarju wieħed fl-istess ħin.

Jekk għandek xi waħda mill-kondizzjonijiet li ġejjin, ċempel jew ara lit-tabib tiegħek immedjatament:

- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite), li tista' tinkludi sintomi ta' qtugħ ta' nifs, uġiġh fis-sider jew sogħla.
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira (kolite), li tista' tinkludi sintomi ta' dijarea jew aktar movimenti tal-musrana mis-soltu, ippurgar iswed, qisu qatran, li jwahħal jew ippurgar bid-demmi jew mukus, uġiġh qawwi fl-istonku jew sensitività.
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite), li tista' tinkludi sintomi ta' dardir jew rimettar, thossok inqas bil-ġuħ, uġiġh fin-naħa tal-lemin tal-istonku, sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-ġhajnejn, awrina skura jew tinfasad jew titbengħel b'mod aktar faċli min-normal.
- infjammazzjoni tal-glandoli tal-ormoni (speċjalment il-glandoli tat-tirojde, pitwitarja u adrenali), li jistgħu jinkludu sintomi ta' tahbit mgħaġġel tal-qalb, telf ta' piż, zieda fl-gharaq, zieda fil-piż, telf ta' xagħar, thoss il-bard, stitikezza, vuċi aktar ħoxna, uġiġh fil-muskoli, sturdament jew ħass ħażin, uġiġh ta' ras li ma jgħaddix jew uġiġh ta' ras mhux tas-soltu.
- dijabete tat-tip 1, inkluża ketoacidożi diabetika (aċidu fid-demmi magħmul mid-dijabete), li tista' tinkludi sintomi li thossok aktar bil-ġuħ jew bil-ghatx mis-soltu, bżonn li tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss jew tnaqqis fil-piż, thossok ghajjen jew ma tiflahx, uġiġh fl-istonku, nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, ngħas mhux tas-soltu, riħa ħelwa man-nifs tiegħek, toghma ħelwa jew metallika f'ħalqek, jew riħa differenti tal-awrina jew l-gharaq tiegħek.
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite), li tista' tinkludi sintomi ta' bidliet fl-ammont jew fil-kulur tal-awrina tiegħek.
- infjammazzjoni tal-ġilda, li tista' tinkludi sintomi ta' raxx, ħakk, infafet fil-ġilda, tqaxxir jew feriti, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-immieher, tal-gerżuma jew taż-żona genitali
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb (mijokardite), li tista' tinkludi sintomi ta' qtugħ ta' nifs, tahbit irregolari tal-qalb, thossok ghajjen, jew uġiġh fis-sider.

- infjammazzjoni fil-muskoli (mijosite), li tista' tinkludi sintomi ta' uġigh jew dgħufija fil-muskoli.
- infjammazzjoni tal-uvea, is-saff li jinstab taħt l-abjad tal-boċċa tal-għajn (uveite), li tista' tinkludi bidla fil-vista.
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite), li tista' tinkludi sintomi ta' uġigh addominali, dardir u rimettar.
- infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina (ċistite), li tista' tinkludi sintomi ta' wġigh meta tgħaddi l-awrina u demm fl-awrina.
- infjammazzjoni tal-ġogi (artrite/artralġja), li tista' tinkludi sintomi ta' ġogi juġġhu, ħomor jew minfuħin jew ħsara permanenti fil-ġogi
- reazzjonijiet għall-infużjoni, li jistgħu jinkludu sintomi ta' deni, tertir, ħakk jew raxx, dardir u pressjoni baxxa.
- problemi f'partijiet oħra tal-ġisem (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli')

It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċini oħra sabiex jipprevjeni kumplikazzjonijiet aktar severi u jnaqqas is-sintomi tiegħek, iwaqqaf id-doża li jmiss ta' LOQTORZI jew iwaqqaf it-trattament tiegħek b'LOQTORZI. Jekk jogħġbok innota li dawn is-sinjali u s-sintomi kultant jittardjaw, u jistgħu jiżviluppaw ġimġhat jew xhur wara l-aħħar doża tiegħek. Qabel it-trattament, it-tabib tiegħek se jiċċekkja s-saħħa ġenerali tiegħek. Se jsirulek ukoll testijiet tad-demm waqt it-trattament tiegħek.

Ir-rifjut ta' trapjanti ta' organi solidi (bħal trapjanti tal-kliewi, tal-pulmun, tal-qalb jew tal-fwied) f'pazjenti li rċevew dawn it-trapjanti jew kumplikazzjonijiet, inkluża l-marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GVHD, graft-versus-host-disease), f'nies bi trapjant tal-mudullun (ċelluli staminali) li juża ċelluli staminali ta' donatur (alloġeniċi) jistgħu jseħhu bl-użu ta' LOQTORZI. Dawn il-kumplikazzjonijiet jistgħu jkunu severi u jistgħu jwasslu għall-mewt. Jistgħu jseħhu jekk kellek dan it-tip ta' trapjant fil-passat jew jekk ikollok fil-futur. It-tabib tiegħek se jimmonitorja għal sinjali u sintomi ta' dawn il-kumplikazzjonijiet, li jistgħu jinkludu raxx tal-ġilda, infjammazzjoni tal-fwied, uġigh addominali, jew dijarea.

Tfal u adolexxenti

LOQTORZI m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena minhabba li ma ġiex studjat f'pazjenti b'età ta' inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u LOQTORZI

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek

- Jekk qed tiehu mediċini li jrażżnu s-sistema immunitarja tiegħek, bħal kortikosteroidi (bħal prednisone). Dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' LOQTORZI. Madankollu, ladarba tiġi trtrattat b'LOQTORZI, it-tabib tiegħek jista' jagħtik kortikosteroidi biex inaqqas l-effetti sekondarji li jista' jkollok b'LOQTORZI. Il-kortikosteroidi jistgħu jingħatawlek ukoll qabel ma tirċievi LOQTORZI flimkien ma' kimoterapija biex jipprevjenu u/jew jittrattaw dardir, rimettar, u effetti sekondarji oħra kkawżati mill-kimoterapija.
- Jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Tihux mediċini oħra waqt it-trattament tiegħek qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Tqala

- M'għandekx tingħata LOQTORZI jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomandax b'mod speċifiku.
- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina.
- LOQTORZI jista' jikkawża effetti ta' ħsara jew mewt lit-tarbija fil-ġuf tiegħek.
- Jekk inti mara li tista' tohroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qed tiġi trtrattata b'LOQTORZI u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża tiegħek.

Treddigh

- Jekk qed tredda', itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina.
- M'għandekx tredda' waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża tiegħek ta' LOQTORZI.

- Mhux maghruf jekk LOQTORZI jghaddix fil-halib tas-sider tieghek.

Sewqan u thaddim ta' magni

LOQTORZI jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila tieghek biex issuq jew thaddem magni, peress li sturdament jew gheja huma effetti sekondarji possibbli. Issuqx u thaddimx magni sakemm ma tkunx ċert li thossok tajjeb.

LOQTORZI fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'. Madankollu, qabel ma jinghatalek LOQTORZI, dan jithallat ma' soluzzjoni li fiha s-sodium. Kellem lit-tabib tieghek jekk qiegħed fuq dieta baxxa fil-melħ.

3. Kif jinghata LOQTORZI

LOQTORZI se jinghatalek fi sptar jew klinika taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Id-doża rakkomandata hija ta' 240 mg kull 3 ġimgħat. Dan se jinghatalek mit-tabib tieghek bħala infużjoni (dripp) ġol-vina. L-ewwel darba li tinghata l-infużjoni se tiehu madwar 60 minuta. Dan jista' jitnaqqas għal madwar 30 minuta għal doži sussegwenti.

It-tabib tieghek se jiddeċiedi kemm għandek bżonn trattamenti.

LOQTORZI jinghata flimkien ma' medicini oħra kontra l-kanċer. L-ewwel se tinghata LOQTORZI, segwit mill-medicini l-oħra.

Jekk tinsa appuntament biex tirċievi LOQTORZI

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-isptar tieghek immedjatement biex terġa' tiskeda l-appuntament tieghek. Huwa importanti ħafna li ma titlifx doża ta' din il-medicina.

Jekk tieqaf tirċievi LOQTORZI

It-twaqqif tat-trattament tieghek jista' jwaqqaf l-effett tal-medicina. Twaqqafx it-trattament b'LOQTORZI sakemm ma ddiskutejtx dan mat-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tieghek.

Kartuna ta' twissija għall-pazjent

Tagħrif importanti minn dan il-fuljett ta' tagħrif jista' jinstab fil-kartuna ta' twissija għall-pazjent li ngħatajt mit-tabib tieghek. Huwa importanti li żżomm din il-kartuna ta' twissija għall-pazjent u turiha lis-siebek tieghek jew lil dawg li jiehdu ħsiebek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji li jistghu jirriżultaw f'rikoverar l-isptar jew f'mewta huma elenkati hawn taħt skont il-frekwenza.

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Infjammazzjoni tal-pulmuni (pneumonite)
- Infjammazzjoni tal-ġilda (reazzjonijiet fil-ġilda relatati mal-immunità)
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- Infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb (mijokardite)

- Infjammazzjoni fil-muskoli (mijosite)
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira (kolite)
- Infjammazzjoni tal-glandoli adrenali (insuffiċjenza adrenali)
- Infjammazzjoni tal-kliwi (nefrite)
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (tromboċitopenija medjata mill-immunità)
- Infjammazzjoni tat-tirojde (ipertirojdiżmu/tirojdite)
- Infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde (ipotirojdiżmu)
- Infjammazzjoni taċ-ċelluli li jipproduċu l-insulina (dijabete mellitus/iperglicemija)
- Infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja (ipofizite)
- Reazzjonijiet għall-infużjoni

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- Infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina (ċistite)
- Infjammazzjoni tal-ġogi (artrite/artralġja)

Problemi f'partijiet ohra tal-ġisem/Effetti sekondarji ohra relatati mal-immunità (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli dwar toripalimab iżda ġew irrappurtati b'din il-klassi ta' mediċini)

- Infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite) li tista' tinkludi sintomi ta' konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew aċċessjoni.
- Sindrome majasteniku, kondizzjoni li fiha l-muskoli jsiru dgħajfa u jkun hemm għeja rapida tal-muskoli
- Infjammazzjoni tan-nervituri, inkluża s-sindrome ta' Guillain Barré: is-sintomi jistgħu jinkludu dgħufija fil-muskoli tad-driegħ u tar-riglejn, jew fil-muskoli tal-wieċċ, vista doppja, u tnefnim fl-idejn u s-saqajn
- Rabdomijolisi, is-sintomi jistgħu jinkludu ebusija fil-muskoli u l-ġogi, spażmu fil-muskoli.
- Rifjut ta' trapjant ta' organu
- Infjammazzjoni tal-uvea (uveite)

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji, fittex attenzjoni medika urgenti jew ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek immedjatament.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi b'toripalimab:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- tnaqqis fl-aptit;
- telf ta' piż
- għeja (thossok għajjen);
- deni
- sogħla
- uġiġħ addominali (uġiġħ fiż-żaqq)
- uġiġħ
- dardir
- rimettar
- dijarea/kolite (infjammazzjoni tal-musrana l-kbira)
- stitikezza
- newropatija (hsara fin-nervituri)
- anemija (livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm)
- tromboċitopenija (livelli baxxi ta' plejtlits tad-demmm, komponenti li jgħinu d-demmm jagħqad)
- lewkopenija (livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm)
- newtopenija (livelli baxxi ta' newtrofili, tip ta' ċelluli bojod tad-demmm)
- infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (infezzjoni fl-immieher u fil-grizmejn)
- iponatremija (livelli baxxi ta' sodium fid-demmm)
- ipoproteinemija (livelli baxxi ta' proteina fid-demmm)

- ipokalinija (livelli baxxi ta' potassium fid-demm li jistghu jikkawżaw dgħufija, bughawwieg fil-muskoli, tnemnim u disturb fir-ritmu tal-qalb)
- iperglicemija (livelli għoljin ta' glucose fid-demm)
- iperuricemija (livelli għoljin ta' acidu uriku fid-demm, prodott sekondarju tal-metaboliżmu)
- iperbilirubinemija (livelli għoljin ta' bilirubina fid-demm, prodott tat-tkissir taċ-ċelluli ħomor tad-demm, li jista' jikkawża sfurija tal-ġilda u l-għajnejn)
- proteinurja (proteina żejda fl-awrina)
- ematurja (demm fl-awrina)
- raxx li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, ħakk, infafet fil-ġilda, tqaxxir jew feriti, problema tal-ġilda li tixbah lill-akne
- ħakk
- uġiġħ
- uġiġħ muskoluskeletriku (fil-muskoli u l-għadam)
- ipotirojdiżmu (glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed flimkien ma' għeja, zieda fil-piż, u bidliet fil-ġilda u fix-xagħar)
- aritmija (taħbit tal-qalb mhux normali jew irregolari)
- riżultati għal testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- riżultati għal testijiet tal-funzjoni tat-tirojde mhux normali
- riżultati għal testijiet tal-livelli tal-lipidi fid-demm mhux normali
- riżultati għal testijiet tal-analiżi tal-awrina mhux normali

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- rimettar; nefha fiż-żaqq; rifluss ta' acidu; demm fl-ippurgar;
- tnaqqis fil-fluss tal-kontenut tal-musrana jew okkluzjoni tal-musrana
- feriti jew sensazzjoni ta' ħruq fil-ħalq, fil-ħanek, fil-griżmejn jew fl-esofagu; ħalq xott; uġiġħ fis-snien
- attività tal-glandola tat-tirojde attiva żżejjed;
- tertir; marda tixbah lill-influwenza
- uġiġħ (fil-muskoli, fl-għadam, fil-glandoli limfatiċi, fis-sider)
- disturb fl-għajnejn (għajn xotta jew ħakk fl-għajn, katarretti)
- ħsara fil-kliwi
- qtuġħ ta' nifs; infjammazzjoni tal-pulmun, fluwidu madwar il-pulmun; fsada mill-immnieher, tisgħol id-demm, kongestjoni jew irritazzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq
- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (titbengel jew tinfasad b'mod aktar faċli)
- problemi biex torqod; bidla fil-burdata
- għaraq matul il-lejl; zieda fl-għaraq
- infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża tnemnim, dgħufija, tingiż jew ħruq; uġiġħ ta' ras; sturdament
- infezzjoni fil-pulmun, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni, infezzjonijiet fil-widnejn, infezzjoni kkawżata minn fungu fil-ħalq, infezzjoni kkawżata mill-virus tal-herpes
- bidla fil-kulur tal-ġilda forma ta' rqajja' (inkluż telf tal-pigmentazzjoni, vitiligo), telf ta' xagħar, ġilda xotta, tibdil fil-kulur tax-xagħar, zieda fis-sensittività għad-dawl tax-xemx, tqaxxir tal-ġilda jew feriti
- dgħufija fil-muskoli
- infjammazzjoni tal-fwied
- pressjoni għolja jew baxxa; emboli tad-demm; uġiġħ ikkawżat mill-kanċer
- disturb fil-widnejn, uġiġħ fil-widnejn, tisfir; telf tas-smiġħ; vista mċajpra
- infezzjoni fil-pulmun, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni fl-awrina

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- infjammazzjoni tal-istonku
- infjammazzjoni tal-frixa
- dijabete tat-tip 1, inkluża ketoacidożi dijabetika
- uġiġħ fil-muskoli
- intolleranza għat-temperatura, għatx

- diffikultajiet biex tiehu n-nifs, tharhir, hanqa
- kongestjoni tas-sinus, hoss tat-tahdit mhux normali
- reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni tal-medicina
- bidla fis-sens tat-toghma tieghek; ngħas; disturb fit-tahdit
- konguntivite, ġingivite, infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessut ta' taht il-ġilda
- infjammazzjoni tal-ġogi; diska imqabża l-barra; spażmi fil-muskoli
- uġiġh fil-fwied, infjammazzjoni tal-marrara
- tnaqqis fis-sekrezzjoni tal-ormoni magħmula mill-glandoli adrenali; infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja
- li tinsab fil-baži tal-moħħ; infjammazzjoni tat-tirojde
- akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb; infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb; hsara fil-muskolu tal-qalb
- fsada mit-tumur, qsim tat-tumur
- edima fil-ġenitali, edima fl-iskrotum
- infjammazzjoni tal-ġhajj (li tikkawża uġiġh u ħmura fl-ġhajj), problemi bil-moviment koordinat tal-ġhajj; neġħa tan-nerv ottiku
- reazzjoni allergika

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- gass fil-hajt intestinali, telf tas-sensazzjoni fil-ħalq, ilsien minfuħ jew bidla fil-kulur tal-ilsien
- infjammazzjoni tas-saffi li jiksu l-pulmun; zieda fl-ammont ta' sputum
- thaxxin tal-kordi tal-vuċi
- divertikulite
- infjammazzjoni tal-ġilda (thaxxin tal-ġilda, kultant bil-qoxra; ħakk jew tqaxxir kroniku; uġiġh fil-ġilda)
- infjammazzjoni tal-muskoli li tista' tinkludi uġiġh jew dgħufija fil-muskoli (mijosite) u tista' tkun assoċjata ma' raxx (dermatomijosite)
- infjammazzjoni tax-xaħam ta' taht il-ġilda, tbengil fil-ġilda
- attività tal-glandola tal-paratirojde attiva żzejjed; attività tal-glandola pitwitarja mnaqqsa
- paralizi fl-estremitajiet, disturb fl-attenzjoni
- neġħa fl-aorta
- mestrwazzjoni mhux normali
- tnixxija mill-vagina jew ħakk jew uġiġh fil-ġilda barra l-vagina
- telf tas-smiġħ; sensazzjoni ta' żbilanċ
- neġħa, ħakk fil-kappell tal-ġhajj; telf tal-vista tal-qrib
- infezzjoni

Ikkuntattja lill-fornituri tal-kura tas-saħħa tieghek immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji elenkati hawn fuq.

Bidliet fir-riżultati tat-testijiet

LOQTORZI wahdu jew flimkien ma' medicini ohra jista' jikkawża bidliet fir-riżultati tat-testijiet imwettqa mit-tabib tieghek. Dawn jinkludu:

- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (inkluzi zieda fl-ammonti tal-enzimi tal-fwied aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, jew alkaline phosphatase fid-demm tieghek)
- testijiet tal-funzjoni tal-kliewi mhux normali (zieda fl-ammonti ta' krejatinina jew ta' prodotti ohra ta' skart, acidu uriku, urea fid-demm tieghek; zieda fin-numru ta' ċelluli jew fl-ammont ta' proteina fl-awrina, ammont mhux normali ta' prodotti ta' skart fl-awrina)
- zieda fil-livell tal-enzima li tkisser ix-xaħmijiet u tal-enzima li tkisser il-lamtu
- tnaqqis fl-ammont ta' potassium, calcium, sodium, magnesium, chloride, phosphate, u proteini fid-demm
- zieda fl-ammont ta' calcium, potassium, magnesium, sodium, jew phosphate fid-demm
- zieda fil-livell tal-enzimi tal-muskoli fid-demm

- testijiet tal-funzjoni tat-tirojde mhux normali; pozittivi għall-antikorpi kontra t-tirojde; zieda fil-piż
- lipidi u proteini mhux normali fid-demmm
- bidliet fil-bilanċ tal-aċidi u l-bażi fid-demmm
- tnaqqis f'aktar minn tip wieħed ta' ċelluli tad-demmm (ċelluli bojod tad-demmm, ċelluli ħomor tad-demmm, plejtlits)
- zieda fiċ-ċelluli bojod tad-demmm, newtrofil; għadd ta' eosinofili mhux normali, zieda fl-għadd ta' plejtlits;
- zieda jew tnaqqis fil-livelli fid-demmm tal-ormoni tal-glandola endokrinali
- test tal-qalb mhux normali

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen LOQTORZI

LOQTORZI se jingħatalek fi sptar jew klinika u l-professjonisti tal-kura tas-saħħa se jkunu responsabbli għall-ħażna tiegħu.

Jekk tingħata kartuna ta' LOQTORZI, dan huwa kif għandu jinħażen:

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża. Aħżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Jekk is-soluzzjoni dilwita ma tintużax immedjatament, tista' tinħażen f'temperatura tal-kamra (sa 25 °C) għal perjodu sa 8 sigħat jew f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal perjodu sa 24 siegħa mill-ħin tad-dilwizzjoni sal-aħħar tal-għoti.
- Tużax jekk din il-medicina ikun fiha frak viżibbli.
- Tahżinx medicina mhux użata biex terġa' tintuża. Kull fdal tal-medicina li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih LOQTORZI

- Is-sustanza attiva hi toripalimab.

Kunjett wieħed ta' 6 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 240 mg ta' toripalimab.

Kull mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 40 mg ta' toripalimab.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma citric acid monohydrate, mannitol, polysorbate 80, sodium chloride, sodium citrate dihydrate (Sezzjoni 2 "LOQTORZI fih sodium") u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher LOQTORZI u l-kontenut tal-pakkett

LOQTORZI huwa disponibbli bħala soluzzjoni ċara għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal kemmxejn safranija, essenzjalment ħielsa minn frak viżibbli.

Huwa disponibbli f'kartun li fih kunjett wiehed tal-ħgieg li fih 6 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02 EK84
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Preparazzjoni

- Spezzjona s-soluzzjoni viżwalment għal frak u bidla fil-kulur. Is-soluzzjoni hija ċara għal kemmxejn opalexxenti, bla kulur għal kemmxejn safranija. Armi l-kunjett jekk jiġi osservat frak viżibbli.
- Iddilwixxi LOQTORZI qabel l-ġholi ġol-vini.
- Iġbed il-volum meħtieġ ta' LOQTORZI u injettah bil-mod ġo borża tal-infużjoni ta' 100 mL jew 250 mL li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Ħallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod. Thawwadx. Il-koncentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 1 mg/mL u 3 mg/mL.

Għoti

- Agħti s-soluzzjoni dilwita ġol-vini permezz ta' pompa tal-infużjoni bl-użu ta' filtru sterili fil-pajp (daqs tal-pori ta' 0.2 mikroni jew 0.22 mikron).
- L-ewwel infużjoni: infużjoni fuq medda ta' mill-inqas 60 minuta.
- Infużjonijiet sussegwenti: jekk ma seħħet l-ebda reazzjoni relatata mal-infużjoni matul l-ewwel infużjoni, infużjonijiet sussegwenti jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta.
- Tagħtix flimkien ma' mediċini oħra mill-istess pajp ġol-vini.
- Meta jingħata fl-istess jum tal-kimoterapija, LOQTORZI għandu jingħata qabel il-kimoterapija.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.