

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LOQTORZI 240 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon concentraat voor oplossing voor infusie bevat 240 mg toripalimab.

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 40 mg toripalimab.

Toripalimab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (*monoclonal antibody*, mAb) van immunoglobuline G4 (IgG4), geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamsters door middel van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze tot enigszins gele oplossing die nagenoeg vrij is van zichtbare deeltjes. Het concentraat voor oplossing heeft een pH van 5,5-6,5 en een osmolaliteit van 260-340 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

LOQTORZI is in combinatie met cisplatine en gemcitabine geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met recidiverend, niet voor chirurgie of radiotherapie in aanmerking komend, of gemetastaseerd nasofaryngeaal carcinoom.

LOQTORZI is in combinatie met cisplatine en paclitaxel geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbaar, gevorderd, recidiverend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door en te gebeuren onder toezicht van artsen met ervaring in de behandeling van kanker.

Dosering

Het aanbevolen toedieningsschema van LOQTORZI is 240 mg om de 3 weken (q3w) als intraveneuze infusie gedurende 60 minuten voor de eerste infusie. Indien er tijdens de eerste infusie geen aanzienlijke infusiegerelateerde reacties zijn opgetreden, kunnen de volgende infusies worden toegediend gedurende 30 minuten.

De behandeling dient te worden voortgezet tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of tot een maximale duur van 24 maanden.

Dosiswijzigingen

Aanbevolen wijzigingen om bijwerkingen te behandelen, worden verstrekt in tabel 1.

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van andere producten die in combinatie met LOQTORZI worden gebruikt.

Tabel 1: Aanbevolen behandelingswijzigingen voor LOQTORZI

Bijwerking	Ernst ¹	Behandelingswijziging
Immuungerelateerde bijwerkingen		
Pneumonitis	Graad 2	Onderbreken ²
	Graad 3 of 4	Definitief staken
Diarree/colitis	Graad 2 of 3	Onderbreken ²
	Graad 4	Definitief staken
Hepatitis	Aspartaataminotransferase (ASAT)/alanine-aminotransferase (ALAT) stijgt tot meer dan 3 en minder dan 5 keer de bovengrens van normaal (<i>upper limit of normal</i> , ULN) of totaal bilirubine stijgt tot meer dan 1,5 en minder dan 3 keer ULN	Onderbreken ²
	ASAT of ALAT stijgt tot meer dan 5 keer ULN of totaal bilirubine stijgt tot meer dan 3 keer ULN	Definitief staken
Endocrinopathieën	Graad 2-4 bijnierinsufficiëntie of hypofysitis	Onderbreken tot klinisch stabiel op hormoonsubstitutie therapie ²
	Graad 3 of 4 hyperthyroïdie of thyroïditis	Onderbreken tot klinisch stabiel op geschikte medische behandeling
	Graad 3-4 diabetes mellitus	Onderbreken tot klinisch stabiel op antihyperglykemische (insuline)behandeling
	Graad 1-4 hypothyroïdie	Behandelen met hormoonsubstitutie therapie zonder toripalimab te onderbreken
Nefritis met nierdisfunctie	Graad 2-3 verhoogde bloedcreatinine	Onderbreken ²
	Graad 4 verhoogde bloedcreatinine	Definitief staken
Exfoliatieve dermatologische aandoeningen	Vermoeden van Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) of geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	Onderbreken ²
	Bevestigd(e) SJS, TEN of DRESS	Definitief staken

Bijwerking	Ernst ¹	Behandelingswijziging
Immuungerelateerde bijwerkingen		
Myocarditis	Graad 2, 3 of 4	Definitief staken
Myositis	Graad 2-3	Onderbreken of definitief staken, afhankelijk van de ernst ²
	Graad 4	Definitief staken
Overige bijwerkingen (onder andere neurologische toxiciteiten, pancreatitis, iritis, uveïtis, immuungerelateerde cystitis en immuungerelateerde inflammatoire artritis)	Graad 2-3	Onderbreken of definitief staken, afhankelijk van het type en de ernst ²
	Graad 4	Definitief staken
Infusiegerelateerde reacties		
Infusiegerelateerde reacties	Graad 1 of 2	Infusie onderbreken of infusiesnelheid verlagen
	Graad 3 of 4	Infusie stopzetten. Definitief staken

¹ Gebaseerd op National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 5.0

² LOQTORZI hervatten bij patiënten met verbetering naar graad 0-1 na afbouwen van corticosteroïden. Definitief staken indien niet minder dan graad 1 binnen 12 weken na het starten met steroïden of niet kunnen verminderen van prednison naar 10 mg per dag of minder (of equivalent) binnen 12 weken na het starten met steroïden, of voor endocrinopathieën die niet klinisch kunnen worden gestabiliseerd op hormoonsubstitutie therapie.

Patiëntenkaart

Alle voorschrijvers van LOQTORZI dienen patiënten te informeren over de Patiëntenkaart en hen uit te leggen wat ze moeten doen als ze symptomen van immuungerelateerde bijwerkingen krijgen. De arts zal elke patiënt een Patiëntenkaart geven.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten van 65 jaar of ouder (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Er zijn onvoldoende gegevens over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis voor doseringsadviezen (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Er zijn onvoldoende gegevens over patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis voor doseringsadviezen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van LOQTORZI bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

LOQTORZI is uitsluitend voor intraveneus gebruik en moet worden toegediend door middel van infusie. De eerste infusie dient te worden toegediend gedurende 60 minuten via een infusiepomp door een in-line filter (met een poriegrootte van 0,2 micron of 0,22 micron). Indien er tijdens de eerste infusie geen infusiegerelateerde reacties zijn opgetreden, kunnen de volgende infusies worden toegediend gedurende 30 minuten.

Bij toediening op dezelfde dag als chemotherapie dient LOQTORZI vóór de chemotherapie en via een andere intraveneuze lijn te worden toegediend.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hupstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Immuungerelateerde bijwerkingen

Immuungerelateerde bijwerkingen, die ernstig of fataal kunnen zijn, kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met antilichamen die de route geprogrammeerde celdood eiwit-1 / geprogrammeerde celdood ligand-1 (PD-1/PD-L1) blokkeren, waaronder toripalimab.

Immuungerelateerde bijwerkingen treden gewoonlijk tijdens de behandeling met PD-1/PD-L1-blokkerende antilichamen op, maar de symptomen kunnen ook verschijnen na stopzetting van de behandeling. Immuungerelateerde bijwerkingen kunnen optreden in elk orgaan of elk weefsel en kunnen meer dan één lichaamssysteem tegelijk treffen. De lijst met belangrijke immuungerelateerde bijwerkingen in deze rubriek bevat niet alle mogelijke ernstige en fatale immuungerelateerde reacties.

Vroege vaststelling en behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen zijn essentieel voor een veilig gebruik van PD-1/PD-L1-blokkerende antilichamen. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op symptomen en tekenen van immuungerelateerde bijwerkingen. Klinisch-chemische waarden, waaronder leverenzymen, creatinine en de schildklierfunctie, dienen bij baseline en periodiek tijdens de behandeling te worden geëvalueerd. In gevallen van vermoede immuungerelateerde bijwerkingen dient aangewezen onderzoek te worden gestart om andere etiologieën, waaronder infecties, uit te sluiten. Er dient onmiddellijk een medische behandeling te worden ingesteld, waaronder indien nodig raadpleging van specialisten.

De behandeling met toripalimab dient te worden onderbroken of definitief gestaakt, afhankelijk van het type en de ernst van de bijwerking (zie rubriek 4.2). Indien de behandeling met toripalimab dient te worden onderbroken of definitief gestaakt, moet een systemische behandeling met corticosteroïden worden toegediend (1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent) tot verbetering naar graad 1 of minder. Indien myocarditis wordt vermoed, dient met hooggedoseerde steroïden (bijv. methylprednisolon 1 g/dag intraveneus gedurende 3-5 dagen) te worden gestart. Bij verbetering naar graad 1 of minder moet worden begonnen met het afbouwen van de corticosteroïden. Overweeg toediening van andere systemische immunosuppressiva bij patiënten bij wie de immuungerelateerde bijwerkingen niet onder controle worden gebracht met een behandeling met corticosteroïden. Indien gerechtvaardigd dient hormoonsubstitutie therapie voor endocrinopathieën te worden ingesteld.

De behandeling met toripalimab kan worden hervat binnen 12 weken na de laatste dosis toripalimab als de bijwerking herstelt naar graad ≤ 1 en de dosis corticosteroïden is verlaagd naar ≤ 10 mg prednison of equivalent per dag.

De behandeling met toripalimab moet definitief worden gestaakt indien een immuungerelateerde bijwerking van graad 3 terugkeert en in geval van toxiciteit door immuungerelateerde bijwerkingen

van graad 4, met uitzondering van endocrinopathieën die onder controle zijn met substitutiehormonen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

De richtlijnen voor behandeling van toxiciteit voor bijwerkingen waarvoor niet noodzakelijk systemische steroïden nodig zijn (bijv. endocrinopathieën en huidreacties) worden hieronder besproken.

Immuungerelateerde pneumonitis

Toripalimab kan immuungerelateerde pneumonitis veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van pneumonitis. Vermoede pneumonitis dient te worden bevestigd met radiografische beeldvorming en andere oorzaken dienen te worden uitgesloten. Patiënten dienen te worden behandeld met wijzigingen in de behandeling met toripalimab en corticosteroïden, zoals klinisch aangewezen (zie rubriek 4.2 en instructies voor behandeling met corticosteroïden in rubriek 4.4 hierboven).

Immuungerelateerde colitis

Toripalimab kan immuungerelateerde colitis veroorzaken, die kan optreden met diarree (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van colitis en te worden behandeld met wijzigingen in de behandeling met toripalimab, middelen tegen diarree en corticosteroïden, zoals klinisch aangewezen (zie rubriek 4.2 en instructies voor behandeling met corticosteroïden in rubriek 4.4 hierboven). Overweeg in gevallen van voor corticosteroïden refractaire colitis herhaald onderzoek naar infecties om andere etiologieën uit te sluiten. Infectie met / reactivering van cytomegalovirus (CMV) is gemeld bij patiënten die andere PD-1/PD-L1-blokkerende antilichamen kregen bij voor corticosteroïden refractaire immuungerelateerde colitis.

Hepatotoxiciteit en immuungerelateerde hepatitis

Toripalimab kan immuungerelateerde hepatitis veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen periodiek en zoals klinisch aangewezen te worden gecontroleerd op veranderingen in de leverfunctie, gebaseerd op een klinische evaluatie. Patiënten dienen te worden behandeld met wijzigingen in de behandeling met toripalimab (zie rubriek 4.2) en corticosteroïden, zoals klinisch aangewezen (zie instructies voor behandeling met corticosteroïden in rubriek 4.4 hierboven).

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Bijnierinsufficiëntie

Toripalimab kan primaire of secundaire bijnierinsufficiëntie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op klinische tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie. Bij bijnierinsufficiëntie van graad 2-4 dient toripalimab te worden onderbroken totdat de patiënt klinisch stabiel is op fysiologische hormoonsubstitutie therapie (zie rubriek 4.2).

Hypofysitis

Toripalimab kan immuungerelateerde hypofysitis veroorzaken (zie rubriek 4.8). Hypofysitis kan zich voordoen met acute symptomen die gepaard gaan met massa-effecten zoals hoofdpijn, fotofobie of gezichtsvelduitval. Hypofysitis kan hypopituitarisme veroorzaken. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hypofysitis. Bij hypofysitis van graad 2-4 dient toripalimab te worden onderbroken totdat de patiënt klinisch stabiel is op fysiologische hormoonsubstitutie therapie (zie rubriek 4.2).

Schildklieraandoeningen

Toripalimab kan immuungerelateerde schildklieraandoeningen veroorzaken (zie rubriek 4.8). Vóór en periodiek tijdens de behandeling, en indien aangewezen gebaseerd op een klinische evaluatie, dienen patiënten te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van schildklieraandoeningen.

Hypothyroïdie kan worden behandeld met substitutietherapie zonder onderbreking van toripalimab en zonder corticosteroïden (zie rubriek 4.2). Thyroïditis kan zich voordoen met of zonder gelijktijdige schildklierdisfunctie. Thyroïditis en hyperthyroïdie kunnen symptomatisch worden behandeld, wat onderdrukking van de schildklier en/of behandeling met corticosteroïden voor acute thyroïditis kan

omvatten. Toripalimab dient te worden onderbroken bij thyroïditis of hyperthyroïdie van graad ≥ 3 totdat ze onder controle zijn gebracht met medische behandeling en de patiënt klinisch stabiel is. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op hypothyroïdie die na hyperthyroïdie of thyroïditis kan volgen. Om een passende hormoonsubstitutie te verzekeren, dienen de schildklierfunctie en de hormoonspiegels te worden gecontroleerd.

Type 1-diabetes mellitus, wat zich kan voordoen met diabetische ketoacidose

Toripalimab kan immuungerelateerde type I-diabetes mellitus veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op hyperglykemie of andere tekenen en symptomen van diabetes. Indien klinisch aangewezen dient voor type I-diabetes mellitus een behandeling met insuline te worden gestart en toripalimab dient te worden onderbroken bij patiënten met hyperglykemie van graad ≥ 3 . De behandeling met toripalimab kan worden hervat wanneer de diabetes onder controle is gebracht met medische behandeling, waaronder behandeling met insuline, en de patiënt klinisch stabiel is (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde nefritis

Toripalimab kan immuungerelateerde nefritis veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op veranderingen in de nierfunctie en andere oorzaken van nierdisfunctie dienen te worden uitgesloten. De behandeling met toripalimab dient te worden gewijzigd (zie rubriek 4.2) en er dient te worden begonnen met corticosteroïden, zoals klinisch aangewezen (zie instructies voor behandeling met corticosteroïden in rubriek 4.4 hierboven).

Immuungerelateerde huidbijwerkingen

Toripalimab kan immuungerelateerde rash of dermatitis veroorzaken (zie rubriek 4.8). Exfoliatieve dermatitis, waaronder Stevens-Johnson-syndroom, geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld bij patiënten die PD-1/PD-L1-blokkerende antilichamen kregen.

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op huidbijwerkingen en behandeld met wijzigingen in de behandeling met toripalimab (zie rubriek 4.2) en corticosteroïden, zoals klinisch aangewezen (zie instructies voor behandeling met corticosteroïden in rubriek 4.4 hierboven).

Immuungerelateerde myocarditis

Toripalimab kan immuungerelateerde myocarditis veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van myocarditis. Indien myocarditis wordt vermoed, dient onmiddellijk met hooggedoseerde steroïden te worden gestart en worden overlegd met een cardioloog met diagnostisch onderzoek volgens de geldende klinische richtlijnen. Patiënten dienen te worden behandeld met wijzigingen in de behandeling met toripalimab (zie rubriek 4.2) en corticosteroïden, zoals klinisch aangewezen (zie instructies voor behandeling met corticosteroïden in rubriek 4.4 hierboven). Overweeg toevoeging van immunosuppressiva als het voorval niet binnen 48 uur na aanvang van de behandeling met corticosteroïden verbetert.

Immuungerelateerde myositis

Toripalimab kan immuungerelateerde myositis veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van myositis. Controleer bij vermoede myositis seriële aldolase en creatinekinase en overweeg diagnostisch onderzoek volgens de geldende klinische richtlijnen. Patiënten dienen te worden behandeld met wijzigingen in de behandeling met toripalimab (zie rubriek 4.2) en corticosteroïden, zoals klinisch aangewezen (zie instructies voor behandeling met corticosteroïden in rubriek 4.4 hierboven).

Overige immuungerelateerde bijwerkingen

Gezien het werkingsmechanisme van toripalimab kunnen zich nog andere mogelijke immuungerelateerde bijwerkingen voordoen, waaronder mogelijk ernstige voorvallen (bijv. encefalitis, demyeliniserende neuropathie [waaronder Guillain-Barré-syndroom] myasthenisch syndroom, sarcoïdose, vasculitis, rabdomyolyse). Klinisch significante immuungerelateerde bijwerkingen die werden gemeld bij minder dan 1% van de patiënten die in de klinische onderzoeken werden behandeld met toripalimab, zijn pancreatitis, iritis, uveïtis, immuungerelateerde inflammatoire artritis en immuungerelateerde cystitis. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en

symptomen van immuungerelateerde bijwerkingen en behandeld met wijzigingen in de behandeling met toripalimab (zie rubriek 4.2) en corticosteroïden, zoals klinisch aangewezen (zie instructies voor behandeling met corticosteroïden in rubriek 4.4 hierboven).

Transplantaatgerelateerde bijwerkingen

Afstoting van vaste orgaantransplantaten is gemeld in de postmarketingsetting bij patiënten die werden behandeld met PD-1-remmers. Behandeling met toripalimab kan het risico op afstoting verhogen bij ontvangers van een vast orgaantransplantaat. Bij deze patiënten dient het voordeel van de behandeling met toripalimab te worden afgewogen tegen het risico van mogelijke orgaanafstoting.

Bij patiënten die een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) kregen voor- of nadat ze werden behandeld met een PD-1/PD-L1-blokkerend antilichaam, kunnen fatale en andere ernstige complicaties optreden. Transplantaatgerelateerde complicaties zijn hyperacute graft-versus-host-ziekte (GVHD), acute GVHD, chronische GVHD, veno-occlusieve leverziekte na conditionering met verminderde intensiteit en febriel syndroom waarvoor steroïden nodig zijn zonder vastgestelde infectieziekte. Deze complicaties kunnen zich voordoen ondanks interveniërende behandeling tussen PD-1/PD-L1-blokkade en de allogene HSCT. Volg patiënten nauwlettend in verband met aanwijzingen voor transplantaatgerelateerde complicaties en grijp meteen in. Weeg vóór of na een allogene HSCT het voordeel van een behandeling met een PD-1/PD-L1-blokkerend antilichaam af tegen de risico's ervan.

Infusiegerelateerde reacties

Toripalimab kan ernstige en mogelijk levensbedreigende infusiegerelateerde reacties veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties. Patiënten dienen te worden behandeld met wijzigingen in de behandeling met toripalimab en ondersteunende zorg, zoals klinisch aangewezen (zie rubriek 4.2). Voor patiënten met infusiegerelateerde reacties kan premedicatie met antipyretica en antihistaminica worden overwogen om het risico op volgende infusiereacties te verlagen.

Patiënten uitgesloten van klinische onderzoeken

Patiënten met actieve infecties (actieve tuberculose of hepatitis B- of C- of hiv-infectie), een immuungecompromitteerde toestand (systemische corticosteroïden >10 mg prednison-equivalenten per dag in de 2 weken vóór de randomisatie), actieve, systemische auto-immuunziekten (met uitzondering van hypothyroïdie of diabetes mellitus die onder controle zijn), actieve of onbehandelde metastasen in het centraal zenuwstelsel, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) - prestatiestatus (PS) ≥ 2 , of een voorgeschiedenis van interstitiële longziekte kwamen niet in aanmerking voor inschrijving in klinische onderzoeken naar toripalimab. Er is beperkte informatie over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Vanwege een gebrek aan gegevens dient toripalimab met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze populaties na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's voor de patiënt.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseenheid, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd. Aangezien toripalimab door middel van katabolisme uit de bloedsomloop wordt geklaard, worden er geen metabole interacties tussen geneesmiddelen verwacht. Toripalimab is geen substraat voor cytochroom P450 of transporteiwitten van de werkzame stof. Toripalimab is geen cytokine en het is onwaarschijnlijk dat het een cytokinemodulator is. Daarnaast wordt farmacokinetische (PK) interactie van toripalimab met werkzame stoffen in de vorm van kleine moleculen niet verwacht. Er zijn geen aanwijzingen voor interactie gemedieerd door niet-specifieke klaring van lysosoomafbraak voor antilichamen.

Het gebruik van systemische corticosteroïden of immunosuppressiva vóór aanvang van toripalimab dient te worden vermeden vanwege hun mogelijke verstoring van de farmacodynamische activiteit en werkzaamheid van toripalimab. Systemische corticosteroïden of andere immunosuppressiva kunnen na aanvang van toripalimab wel worden gebruikt om immuungerelateerde bijwerkingen te behandelen (zie rubriek 4.4). Corticosteroïden kunnen ook worden gebruikt als premedicatie, wanneer toripalimab wordt gebruikt in combinatie met chemotherapie, als profylaxe tegen braken en/of om aan de chemotherapie gerelateerde bijwerkingen te verlichten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met toripalimab en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis toripalimab.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van toripalimab bij zwangere vrouwen. Er is geen onderzoek bij dieren uitgevoerd met toripalimab. Uit dieronderzoek is echter gebleken dat remming van de PD-1/PD-L1-route kan leiden tot een verhoogd risico op immuungerelateerde afstoting van de zich ontwikkelende foetus en kan resulteren in foetale dood (zie rubriek 5.3). Van humane immunoglobuline G4 (IgG4) is bekend dat deze de placentabarière passeert. Daarom kan toripalimab mogelijk overgedragen worden van de moeder op de zich ontwikkelende foetus. Toripalimab mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen, tenzij het klinische voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

Borstvoeding

Het is niet bekend of toripalimab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is bekend dat antilichamen (waaronder IgG4) in de moedermelk worden uitgescheiden; risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met toripalimab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Als een vrouw ervoor kiest om met toripalimab te worden behandeld, dient ze de instructie te krijgen geen borstvoeding te geven zolang ze toripalimab krijgt en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis toripalimab.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van toripalimab op de vruchtbaarheid te evalueren (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Toripalimab heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten zijn duizeligheid en vermoeidheid gemeld na toediening van toripalimab (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Toripalimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie (zie rubriek 4.2)

De veiligheid van toripalimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie werd geëvalueerd bij 403 patiënten met nasofaryngeaal carcinoom (NPC) of oesofageaal plaveiselcelcarcinoom (OSCC) die in JUPITER-02 of JUPITER-06 elke 3 weken 240 mg toripalimab kregen. De mediane duur van de

behandeling bedroeg bij deze patiënten 6,5 maanden (spreiding 1 dag-2,1 jaar). De frequenties hieronder en in tabel 2 zijn gebaseerd op alle gemelde bijwerkingen, ongeacht de beoordeling van het oorzakelijk verband door de onderzoeker. Bij deze patiëntenpopulatie waren de vaakst voorkomende bijwerkingen anemie (44,9%), leukopenie (41,7%), neutropenie (39,0%), trombocytopenie (30,3%), nausea (29,8%), braken (27,3%), verminderde eetlust (23,8%), rash (23,8%), vermoeidheid (23,6%), leverfunctietest abnormaal (22,3%), hypothyroïdie (18,4%), constipatie (16,6%), neuropathie (15,1%), colitis (14,1%), pyrexie (13,6%), hoesten (11,4%), pruritus (11,4%), creatinineklaring, renaal verlaagd (11,2%) en hyponatriëmie (10,2%). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 bij patiënten met NPC was 81,5% voor combinatietherapie met toripalimab en 83,9% voor alleen chemotherapie en bij patiënten met OSCC 24,9% voor combinatietherapie met toripalimab en 13,6% voor alleen chemotherapie.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken naar toripalimab als monotherapie of in combinatie met chemotherapie, worden vermeld in tabel 2. De bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en per frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

In tabel 2 zijn alleen behandelingsgerelateerde bijwerkingen opgenomen. De frequenties van de bijwerkingen uit klinische onderzoeken zijn gebaseerd op de frequenties van bijwerkingen ongeacht de oorzaak, terwijl een percentage van de voorvallen voor een bijwerking andere oorzaken kan hebben dan het geneesmiddel, zoals de ziekte, andere geneesmiddelen of niet-gerelateerde oorzaken. De bijwerkingen die in klinische onderzoeken werden gerapporteerd, worden vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie.

De veiligheidsgegevens zijn gebaseerd op 1.514 aan toripalimab blootgestelde patiënten (waarvan 1.000 patiënten aan toripalimab als monotherapie en 514 patiënten in combinatie met chemotherapie waren blootgesteld) met een gemiddelde (spreiding 0,03 maanden tot 35,9 maanden) duur van blootstelling aan toripalimab van 7,0 maanden en een mediane blootstellingsduur van 3,7 maanden (interkwartielbereik 8,7 maanden) in 15 klinische fase 1-, 2- of 3-onderzoeken. Zie rubriek 5.1 voor informatie over de demografische kenmerken en baselinekenmerken van de deelnemers aan de klinische hoofdonderzoeken.

Wanneer toripalimab wordt toegediend in combinatie met chemotherapie, raadpleeg dan vóór aanvang van de behandeling de samenvatting van de productkenmerken van de respectieve componenten van de combinatietherapie.

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met toripalimab

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	bovensteluchtweginfectie
Vaak	pneumonie, urineweginfectie, infectie (niet gespecificeerd volgens locatie of pathogeen), oorinfecties ¹ , tand- en oralewededeleninfecties ² , herpes simplex/herpes zoster-infectie
Soms	conjunctivitis, gingivitis, huid- en onderhuidsweeftselinfecties ³ , huidinfecties, bacteriëmie, teeninfectie, paronychia/dermatofytose van nagel, osteomyelitis, longtuberculose
Zelden	diverticulitis, hepatitis B-reactivatie, spierabsces, urosepsis
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Vaak	tumorpijn
Soms	tumorbloeding, tumorruptuur
Zelden	myelodysplastisch syndroom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie
Vaak	leukocytose, neutrofilie, lymfopenie

Soms	coagulopathie, beenmergfalen, myelosuppressie
Zelden	eosinopenie, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	overgevoeligheid/serumziekte
Endocriene aandoeningen	
Zeer vaak	hypothyroïdie
Vaak	hyperthyroïdie
Soms	thyroïditis, bijnierinsufficiëntie/cortisol verlaagd, schildklierafwijking (met uitzondering van hypothyroïdie en hyperthyroïdie), hypofysitis/lege-sellasyndroom
Zelden	hyperparathyroïdie, hypopituïtarisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	verminderde eetlust, hyponatriëmie, gewicht verlaagd, hypoproteïnemie, hyperglykemie, hypokaliëmie, hyperurikemie/jicht
Vaak	hypochloremie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, hypofosfatemie, hyperkaliëmie, hypercalciëmie, hypoglykemie, dehydratie
Soms	elektrolyteevenwichtsstoornis, hyperfosfatemie, hypernatriëmie, zuur-basestoornis ⁴ , diabetes mellitus, ondervoeding, hypovolemie
Zelden	hypolipidemie
Psychische stoornissen	
Vaak	hypersomnie/insomnia
Soms	depressie/dysforie, angst
Zelden	psychische stoornis, tic
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	neuropathie ⁵
Vaak	duizeligheid, hoofdpijn, neurotoxiciteit, dysgeusie
Soms	somnolentie, syncope, encefalopathie, epilepsie, tremor, geheugenvermindering, dysartrie, zenuwstelselaandoening, spraakstoornis
Zelden	stoornis van aandacht, intracraniale bloeding, paraplegie
Oogaandoeningen	
Vaak	gezichtsvermogen wazig
Soms	oogontsteking ⁶ , oogbewegingsafwijking, papiloedeem
Zelden	blefarochalase, glaucomatocyclitis crisis, hypermetropie, retinabloeding
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	ooraandoening ⁷
Soms	vertigo, doofheid
Hartaandoeningen	
Zeer vaak	aritmie ⁸
Soms	pericardeffusie, hartfalen/cardiale disfunctie, myocarditis/immuungemedieerde myocarditis, myocardiaal letsel/myocardischemie, hartongemak
Zelden	aortaklepaandoening, hartziekte
Bloedvataandoeningen	
Vaak	hypertensie, hypotensie/orthostatische hypotensie, embolieën en trombose
Soms	flebitis
Zelden	aneurysma aortae, overmatig blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	hoesten
Vaak	dyspneu, pneumonitis/immuungemedieerde longziekte/interstitiële longziekte, bovensteluchtwegaandoeningen ⁹ , hemoptoë, bloedneus, pleurale effusie, hik, dysfonie, allergische rinitis
Soms	neusverstopping, respiratoir falen, bronchospasme, bijholteaandoening, aspiratiepneumonie, sputum toegenomen, tracheo-oesofageale fistel
Zelden	hydrothorax, pleura-ontsteking, stembandverdikking
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	nausea/dyspepsie/oprissing, braken, constipatie/dyschezie, colitis/diarree, buikpijn

Vaak	stomatitis, abdominale distensie/flatulentie, droge mond, dysfagie, tandpijn, gastro-intestinale bloeding, gastro-oesofageale refluxziekte/hyperchlorhydrie
Soms	ingewandenobstructie/subileus, gastritis, gastro-enteritis, oesofagusobstructie, pancreatitis, proctalgie, maagaandoening, maagulcus, maag-darmstelselaandoening, maagdilatatie, maagfistel, hypo-esthesie oraal
Zelden	fecaloom, oesofagusulcus, pancreasaandoening, pneumatosis intestinalis, gezwollen tong, tongverkleuring
Lever- en galaandoeningen	
Zeer vaak	hyperbilirubinemie/geelzucht
Vaak	hepatitis ¹⁰ , totale galzuren verhoogd
Soms	leverpijn, cholecystitis, hepatische steatose
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	rash ¹¹ , pruritus
Vaak	alopecia, vitiligo, pigmentatieaandoening
Soms	nachtzweeten, huidaandoening, huidexfoliatie, hyperhidrose, droge huid, huidulcus, haarkleurveranderingen, psoriasis, fotosensitiviteitsreactie, huidhyperpigmentatie
Zelden	dermatomyositis, leukodermie, neurodermatitis, onychomadesis, huidpijn, panniculitis, pemphigus, purpura senilis, teleangiëctasieën
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	skeletspierstelselpijn
Vaak	spierzwakte, artritis/bewegingsuitslag gewricht verminderd/periartitis
Soms	spierspasmen, tussenwervelschijfprotrusie, myositis
Zelden	ledematengezwel
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer vaak	proteïnurie, hematurie
Vaak	nierletsel/nefropathie
Soms	pollakisurie, hydronefrose, nierbekken- en calicesverwijding, ureterdilatatie
Zelden	cystitis niet-infectieus, hydro-ureter, immuungemedieerde nieraandoening
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	benigne prostaathyperplasie, borstpijn, oedeem genitaal, scrotaal oedeem
Zelden	hypomenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, onregelmatige menstruatie, prostaatverkalking, vulvovaginale ontsteking
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	vermoeidheid, pyrexie, pijn ¹²
Vaak	oedeem, influenza-achtige ziekte, gezichtsoedeem, koude rillingen, oogaandoening ¹³
Soms	aangezichtspijn, zwelling, temperatuurintolerantie, dorst
Zelden	reacties op toedieningsplaats, hyperplasie, pijn ten gevolge van medisch hulpmiddel, secretie
Onderzoeken	
Zeer vaak	leverfunctietest abnormaal, schildklierfunctietest abnormaal, verhoogde of verlaagde lipiden, urineanalyse abnormaal ¹⁴
Vaak	creatinineklaring renaal verlaagd, bloedcreatinefosfokinase verlaagd/bloedcreatinefosfokinase verhoogd, bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, amylase verhoogd, lymfocytentelling abnormaal/monocyten telling abnormaal, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd, bloedureum verhoogd, gewicht verhoogd, lipase verhoogd, electrocardiogram abnormaal, C-actief proteïne verhoogd, occult bloed positief, hartonderzoek abnormaal ¹⁵
Soms	bloedplaatjestelling verhoogd, antithyroid-antistof positief, eosinofielentelling abnormaal, bloedprolactine verhoogd, bloedtestosteron verlaagd, follikelstimulerend hormoon in het bloed verhoogd, luteïniserend hormoon in het bloed verhoogd, urineproductie verlaagd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Soms	infusiegerelateerde reactie, kneuzing/spierletsel, ribfractuur

De volgende termen vertegenwoordigen een groep van verwante voorvallen die een medische aandoening in plaats van een afzonderlijk voorval beschrijven.

¹Oorinfecties omvat mastoïditis, myringitis en otitis media

²Tand- en oralewkeledeninfecties omvat orale candidiasis, pericoronitis en periodontitis.

³Huid- en onderhuidswefselinfecties omvat cellulitis, folliculitis en subcutaan abces.

⁴Zuur-basestoornis omvat metabole acidose, metabole alkalose en metabole stoornis.

⁵Neuropathie omvat anesthesie, anosmie, formicatie, hypo-esthesie, teken van Lhermitte, zenuwletsel, neuropathie perifeer, paresthesie, parosmie, perifere motorische neuropathie, perifere sensorische neuropathie, peroneale zenuwverlamming, tongparalyse, stoornis zesde zenuw, letsel aan zesde hersenzenuw en stembandparalyse.

⁶Oogontsteking omvat oogontsteking, iritis, keratitis en uveïtis.

⁷Ooraandoening omvat oorpijn, aandoening van de buis van Eustachius, hypoacusis, middenoorontsteking, otorroe en tinnitus.

⁸Gebaseerd op een standaardvraag waaronder bradyaritmieën en tachyaritmieën.

⁹Bovensteluchtwegaandoeningen omvat catarre, droge keel, larynxoedeem, laryngeale pijn, neusobstructie, rinalgie, rinorroe en keelirritatie.

¹⁰Hepatitis omvat geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel, leverfalen, leverfunctie afwijkend en immuungemedieerde hepatitis.

¹¹Rash omvat dermatitis, acneïforme dermatitis, dermatitis allergisch, geneesmiddeleneruptie, eczeem, erytheem, erythema multiforme, dermatitis van de hand, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, papel, rash, rash erythemateus, rash gegeneraliseerd, rash maculo-papulair, rash papulair, rash pruritus, pustuleuze rash, rash vesiculair, plaque op huid en urticaria.

¹²Pijn omvat borstongemak, borstkaspijn, oogpijn, lymfeknooppijn, niet-cardiale pijn op de borst en pijn.

¹³Oogaandoening omvat cataract, diplopie, droog oog, oogpruritus en oogzwelling.

¹⁴Urineanalyse abnormaal omvat bilirubine urine aanwezig, urinekristal aanwezig, glucose urine aanwezig, ureum urine verhoogd, urinesediment, urinecilinders aanwezig, urinesediment aanwezig, urine bilirubine verhoogd, urine ketonlichaam aanwezig, urobilinogeen urine verhoogd en witte bloedcellen urine positief.

¹⁵Hartonderzoek abnormaal omvat bloed creatinefosfokinase MB verhoogd, breinnatriuretisch peptide verhoogd en troponine verhoogd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De gegevens voor de volgende immuungerelateerde bijwerkingen zijn gebaseerd op 403 patiënten die toripalimab kregen in een dosis van 240 mg q3w in combinatie met platina- en gemcitabinechemotherapie (n=146) of in combinatie met cisplatine en paclitaxel (n=257). De behandelingsrichtlijnen voor deze bijwerkingen worden beschreven in rubriek 4.2 en 4.4.

Immuungerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4)

Immuungerelateerde pneumonitis

Immuungerelateerde pneumonitis trad op bij 3,2% (13/403) van de patiënten die toripalimab kregen in JUPITER-02 en JUPITER-06, waaronder 2 (0,5%) bijwerkingen van graad 3, en 7 (1,7%) bijwerkingen van graad 2. De mediane tijd tot het ontstaan van pneumonitis was 5,4 maanden (spreiding 1,3 tot 16,6 maanden). De mediane duur bedroeg 2,8 maanden (spreiding 0,8 tot 20,9 maanden). Corticosteroïden werden toegediend aan 69,2% (9/13) van de patiënten. Definitieve stopzetting van toripalimab kwam voor bij 3 (0,7%) patiënten en onderbreking van toripalimab bij 5 (1,2%) patiënten. Immuungerelateerde pneumonitis verdween bij 31,0% (4/13) van de patiënten.

Immuungerelateerde colitis

Immuungerelateerde colitis trad op bij 0,7% (3/403) van de patiënten die toripalimab kregen in JUPITER-02 en JUPITER-06, waaronder 2 (0,5%) bijwerkingen van graad 3 en 1 (0,2%) bijwerking van graad 2. De mediane tijd tot het ontstaan van colitis was 3,7 maanden (spreiding 1,5 tot 5,1 maanden). De mediane duur bedroeg 1,3 maanden (spreiding 1,3 tot 1,3 maanden). Corticosteroïden werden toegediend aan 66,7% (2/3) van deze patiënten. Definitieve stopzetting van toripalimab kwam voor bij 2 (0,5%) patiënten en onderbreking van toripalimab bij 1 (0,2%) patiënt. Immuungerelateerde colitis verdween bij 33% (1/3) van deze patiënten.

Hepatotoxiciteit en immuungerelateerde hepatitis

Immuungerelateerde hepatitis trad op bij 2,0% (8/403) van de patiënten die toripalimab kregen in JUPITER-02 en JUPITER-06, waaronder 2 (0,5%) bijwerkingen van graad 4, 5 (1,2%) bijwerkingen van graad 3 en 1 (0,2%) bijwerking van graad 2. De mediane tijd tot het ontstaan van hepatitis was

4,0 maanden (spreiding 0,7 tot 22,7 maanden). De mediane duur bedroeg 0,6 maand (spreiding 0,4 tot 3,2 maanden). Corticosteroïden werden toegediend aan 7 van de 8 (87,5%) patiënten. Definitieve stopzetting van toripalimab kwam voor bij 5 (1,2%) patiënten en onderbreking van toripalimab bij 2 (0,5%) patiënten. Immuungerelateerde hepatitis verdween bij 87,5% (7/8) van deze patiënten.

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Immuungerelateerde bijnierinsufficiëntie trad op bij 0,2% (1/403) van de patiënten die toripalimab kregen in JUPITER-02 en JUPITER-06, waaronder 1 (0,2%) bijwerking van graad 3. De tijd tot het ontstaan van de bijwerking was 2,0 maanden. Deze patiënt kreeg corticosteroïden toegediend. De behandeling met toripalimab werd definitief gestaakt.

Thyroiditis trad op bij 2,0% (8/403) van de patiënten die toripalimab kregen in JUPITER-02 en JUPITER-06, waaronder 4 bijwerkingen van graad 2 (1,0%) en 4 bijwerkingen van graad 1 (1,0%). De mediane tijd tot het ontstaan van thyroiditis was 5,9 maanden (spreiding 0,7 tot 13,5 maanden). De mediane duur bedroeg 11,7 maanden (spreiding 7,4 tot 17,8 maanden). Corticosteroïden waren nodig bij 1/8 (12,5%) patiënten en hormoonsubstitutie bij 5/8 (62,5%) patiënten. Definitieve stopzetting van toripalimab kwam voor bij 1/403 (0,2%) patiënten en onderbreking van toripalimab bij 1/403 (0,2%) patiënten. Thyroiditis verdween bij 12,5% (1/8) van deze patiënten.

Bij patiënten die toripalimab kregen in JUPITER-02 en JUPITER-06, trad hyperthyroïdie op bij 2,0% (8/403) van de patiënten. Alle bijwerkingen waren van graad 1. De mediane tijd tot het ontstaan van hyperthyroïdie was 6,5 maanden (spreiding 1,5 tot 12,5 maanden). De mediane duur bedroeg 1,4 maanden (spreiding 0,7 tot 3,7 maanden).

Hypothyroïdie trad op bij 17,1% (69/403) van de patiënten die toripalimab kregen in JUPITER-02 en JUPITER-06, waaronder 46 bijwerkingen van graad 2 (11,4%) en 23 bijwerkingen van graad 1 (5,7%). De mediane tijd tot het ontstaan van hypothyroïdie was 5,9 maanden (spreiding 1,2 tot 20,7 maanden). De mediane duur bedroeg 3,2 maanden (spreiding 0,4 tot 30,6 maanden). Schildklierhormoonsubstitutie therapie was nodig bij 72,5% (50/69) van de patiënten. Corticosteroïden werden toegediend aan 1/69 (1,4%) patiënten. Bij geen enkele patiënt werd de behandeling definitief gestaakt en bij 1,2% (5/403) van de patiënten werd de behandeling met toripalimab onderbroken.

Bij de patiënten die toripalimab kregen in JUPITER-02 en JUPITER-06, trad diabetes mellitus op bij 0,2% (1/403) van de patiënten, waaronder 1 (0,2%) bijwerking van graad 3 en geen bijwerkingen van graad 2. De tijd tot het ontstaan van diabetes mellitus was 0,7 maanden. De patiënt kreeg geen corticosteroïden, maar werd behandeld met insuline. De behandeling met toripalimab werd bij deze patiënt niet definitief gestaakt of onderbroken.

Bij de patiënten die toripalimab kregen in JUPITER-02 en JUPITER-06, trad hypofysitis op bij 0,2% (1/403) van de patiënten, met 1 (0,2%) bijwerking van graad 2. De tijd tot het ontstaan van hypofysitis was 23,7 maanden. Er werden corticosteroïden toegediend en de toediening van toripalimab werd bij deze patiënt niet definitief gestaakt of onderbroken.

Immuungerelateerde huidbijwerkingen

Immuungerelateerde huidbijwerkingen traden op bij 9,4% (38/403) van de patiënten die toripalimab kregen in JUPITER-02 en JUPITER-06, waaronder 12 bijwerkingen van graad 3 (3,0%) en 8 bijwerkingen van graad 2 (2,0%). De mediane tijd tot het ontstaan van immuungerelateerde huidbijwerkingen was 1,0 maand (spreiding 0,1 tot 23,1 maanden). De mediane duur bedroeg 1,2 maanden (spreiding 0,1 tot 13,1 maanden). Systemische corticosteroïden waren nodig bij 18,4% (7/38) van de patiënten met immuungerelateerde huidbijwerkingen. Immuungerelateerde huidbijwerkingen leidden tot definitieve stopzetting of onderbreking van toripalimab bij 1,5% (6) van de patiënten. Immuungerelateerde huidbijwerkingen verdwenen bij 73,7% (28/38) van deze patiënten.

Immuungerelateerde myocarditis

Immuungerelateerde myocarditis trad op bij 0,7% (3/403) van de patiënten die toripalimab kregen in JUPITER-02 en JUPITER-06, waaronder 2 (0,5%) bijwerkingen van graad 4 en 1 (0,2%) bijwerking van graad 3. De mediane tijd tot het ontstaan van immuungerelateerde myocarditis was 1,7 maanden (spreiding 1,4 tot 4,1 maanden). De mediane duur bedroeg 1,3 maanden (spreiding 1,0 tot 1,6 maanden). Alle drie patiënten met immuungerelateerde myocarditis kregen corticosteroïden. Bij twee patiënten werd de behandeling met toripalimab definitief gestaakt en bij geen enkele patiënt werd de toediening onderbroken. Immuungerelateerde myocarditis verdween bij 33,3% (1/3) van deze patiënten.

Immuungerelateerde myositis

Immuungerelateerde myositis trad op bij 0,5% (2/403) van de patiënten die toripalimab kregen in JUPITER-02 en JUPITER-06, waaronder 2 (0,5%) bijwerkingen van graad 3 en geen bijwerkingen van graad 2. De mediane tijd tot het ontstaan van immuungerelateerde myositis was 2,5 maanden (spreiding 1,2 tot 3,9 maanden). De twee patiënten met immuungerelateerde myositis kregen corticosteroïden en bij beide patiënten werd de behandeling met toripalimab definitief gestaakt.

Immuungerelateerde nefritis

Immuungerelateerde nefritis trad op bij 0,2% (1/403) van de patiënten die toripalimab kregen in JUPITER-02 en JUPITER-06. De tijd tot het ontstaan van immuungerelateerde nefritis was 18,2 maanden en de duur bedroeg 3,3 maanden. De patiënt met immuungerelateerde nefritis (graad 4) had systemische corticosteroïden nodig en nefritis leidde tot stopzetting van toripalimab. Nefritis verdween bij deze patiënt.

Overige immuungerelateerde bijwerkingen

Immuungerelateerde cystitis trad op bij 0,5% (2/403) van de patiënten die toripalimab kregen in JUPITER-02 en JUPITER-06, waaronder 1 bijwerking van graad 3 (0,2%) en 1 bijwerking van graad 1 (0,2%). De mediane tijd tot het ontstaan van immuungerelateerde cystitis was 5,0 maanden (spreiding 3,4 tot 6,6 maanden). Behandeling met corticosteroïden was nodig bij de ene patiënt met cystitis van graad 3, en de behandeling met toripalimab werd bij deze patiënt definitief gestaakt. Bij de andere patiënt werd de toediening niet onderbroken. Immuungerelateerde cystitis verdween bij de enige patiënt met cystitis van graad 3 die met corticosteroïden werd behandeld.

Infusiegerelateerde reacties

Van de 403 patiënten die toripalimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie kregen in JUPITER-02 of JUPITER-06, traden infusiegerelateerde reacties op bij 11 patiënten (2,7%), waaronder bijwerkingen van graad 4 (0,2%), bijwerkingen van graad 3 (0,2%) en bijwerkingen van graad 2 (0,5%).

Over het geheel traden infusiegerelateerde reacties op bij 28 (1,8%) van de 1.514 patiënten die met toripalimab werden behandeld, waaronder reacties van graad 4 (0,07%) en reacties van graad 3 (0,13%). Infusiegerelateerde reacties leidden tot definitieve stopzetting van toripalimab bij 3 (0,2%) patiënten. Vaak voorkomende symptomen van infusiegerelateerde reacties zijn koorts, koude rillingen, rash, pruritus, nausea en hypotensie.

Immunogeniciteit

Net zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er een kans op immunogeniciteit. Bij patiënten die toripalimab kregen, werden tijdens de behandeling ontwikkelde antilichamen tegen toripalimab gedetecteerd bij 8,7% (128/1.479) van de evalueerbare patiënten die werden getest. Er waren geen aanwijzingen voor klinisch relevante effecten van de ontwikkeling van antilichamen tegen toripalimab op de farmacokinetiek ervan. In alle onderzoeken was de mediane tijd tot het ontstaan van ADA's 46 dagen (spreiding 14 tot 506 dagen). Er zijn onvoldoende aantallen patiënten om het effect van ADA's op de werkzaamheid adequaat te kunnen beoordelen.

Ouderen

Van de 403 patiënten die in klinische onderzoeken met toripalimab in combinatie met platinabevattende chemotherapie werden behandeld, was 73,2% (295/403) jonger dan 65 jaar en 26,8% (108/403) 65 jaar of ouder.

Er werden geen algemene verschillen in veiligheid waargenomen tussen patiënten ≥ 65 jaar en jongere patiënten die toripalimab kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In het geval van overdosering dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bijwerkingen en dient een passende symptomatische behandeling te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antineoplastische middelen, ATC-code: L01FF13

Werkingsmechanisme

Toripalimab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam van IgG4 dat bindt aan de PD-1-receptor en de interactie ervan met PD-L1 en PD-L2 blokkeert, waardoor remming van de immuunrespons gemedieerd door de PD-1-route plaatsvindt, waaronder de immuunrespons tegen de tumor. Binding van de PD-1-liganden, PD-L1 en PD-L2, aan de PD-1 receptor die zich op T-cellen bevindt, remt proliferatie van T-cellen, de productie van cytokinen en cytotoxische activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Nasofaryngeaal carcinoom

De werkzaamheid van toripalimab in combinatie met cisplatine en gemcitabine werd onderzocht in JUPITER-02, een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 289 patiënten met gemetastaseerd of recidiverend, lokaal gevorderd nasofaryngeaal carcinoom (NPC) die niet in aanmerking kwamen voor curatieve behandeling en die geen eerdere systemische chemotherapie hadden gekregen voor recidiverende of gemetastaseerde ziekte. Bij patiënten met recidiverend NPC na behandeling met curatieve intentie moest er een periode van ten minste 6 maanden zijn tussen de laatste dosis radiotherapie of chemotherapie en het recidief. Patiënten met een andere auto-immuunziekte dan stabiele hypothyroïdie of type I-diabetes en patiënten die systemische immunosuppressie nodig hadden, kwamen niet in aanmerking.

De randomisatie werd bij toelating tot het onderzoek gestratificeerd volgens ECOG-PS (0 versus 1) en ziektestadium (recidiverend versus gemetastaseerd). De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingen:

- Toripalimab 240 mg intraveneus op dag 1 in combinatie met cisplatine 80 mg/m² op dag 1 en gemcitabine 1.000 mg/m² op dag 1 en 8 om de 3 weken gedurende maximaal 6 cycli, gevolgd door toripalimab 240 mg elke 3 weken, of
- Placebo intraveneus op dag 1 in combinatie met cisplatine 80 mg/m² op dag 1 en gemcitabine 1.000 mg/m² op dag 1 en 8 om de 3 weken gedurende maximaal 6 cycli, gevolgd door placebo elke 3 weken.

De behandeling met toripalimab of placebo werd voortgezet tot ziekteprogressie volgens de evaluatiecriteria voor respons bij solide tumoren (RECIST) v1.1 (met de hieronder vermelde uitzondering), onaanvaardbare toxiciteit of gedurende maximaal 2 jaar. Toediening van toripalimab na

radiografische progressie was toegestaan indien de patiënt er volgens de beoordeling van de onderzoeker baat bij ondervond. Gedurende de eerste 12 maanden werden tumorbeoordelingen om de 6 weken uitgevoerd en daarna om de 9 weken. De belangrijkste uitkomstmaat was progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS) beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke beoordelingscommissie (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC) volgens RECIST v1.1.

De kenmerken van de onderzoekspopulatie waren: mediane leeftijd 48 jaar (spreiding: 19 tot 72), 4,8% in de leeftijd van 65 jaar of ouder, 83% man, 100% Aziatisch en een ECOG-PS van 0 (57%) of 1 (43%). Ongeveer 86% van de onderzoekspopulatie had gemetastaseerde ziekte bij randomisatie, met histologische subtypes van NPC, waaronder 98% niet-keratiniserend, 1% keratiniserend plaveiselcelcarcinoom en 1% niet-geclassificeerd NPC/overig. De meeste patiënten (63%) hadden serumtiters voor Epstein-Barrvirus (EBV) ≥ 2.000 E/ml.

Het onderzoek liet statistisch significante verbeteringen in de door de BIRC beoordeelde PFS en OS zien voor patiënten die waren gerandomiseerd naar toripalimab in combinatie met cisplatine/gemcitabine vergeleken met cisplatine en gemcitabine met placebo.

De werkzaamheidsresultaten worden samengevat in tabel 3, figuur 1 en figuur 2 hieronder.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten in JUPITER-02

Eindpunten ¹	Toripalimab + cisplatine/ gemcitabine N=146	Placebo + cisplatine/ gemcitabine N=143
Door de BIRC beoordeelde progressievrije overleving (PFS)		
Aantal PFS-voorvallen (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
Mediane PFS, maanden (95%-BI)	21,4 (11,7; NS)	8,2 (7,0; 9,8)
Hazardratio (95%-BI) ²	0,52 (0,37; 0,73)	
Nominale p-waarde ³	<0,0001	
Algehele overleving (OS)		
Aantal sterfgevallen (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Mediane OS, in maanden (95%-BI)	NS (38,7; NS)	33,7 (27,0; 44,2)
Hazardratio (95%-BI) ²	0,63 (0,45; 0,89)	
p-waarde ³	0,0083	

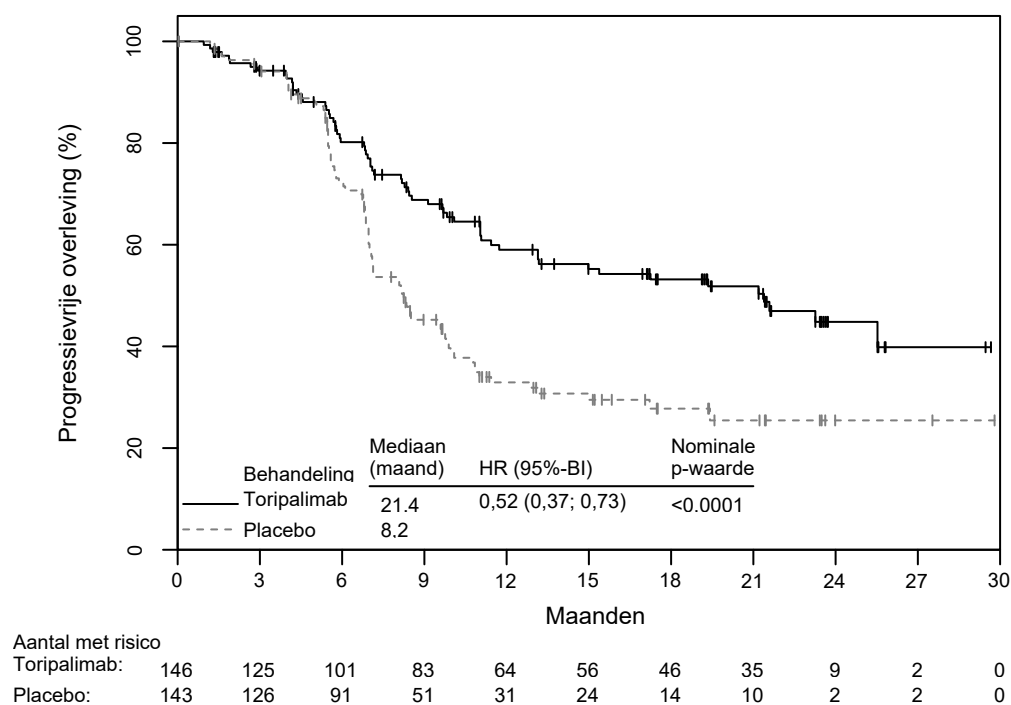
¹De eindanalyse van de PFS was gebaseerd op de datum van stopzetting van de gegevensverzameling van 8 juni 2021 en de eindanalyse van de OS was gebaseerd op de datum van stopzetting van de gegevensverzameling van 18 november 2022.

²De hazardratio en het betrouwbaarheidsinterval ervan werden berekend met een gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

³Tweezijdige p-waarde, gebaseerd op de gestratificeerde log-rank-toets.

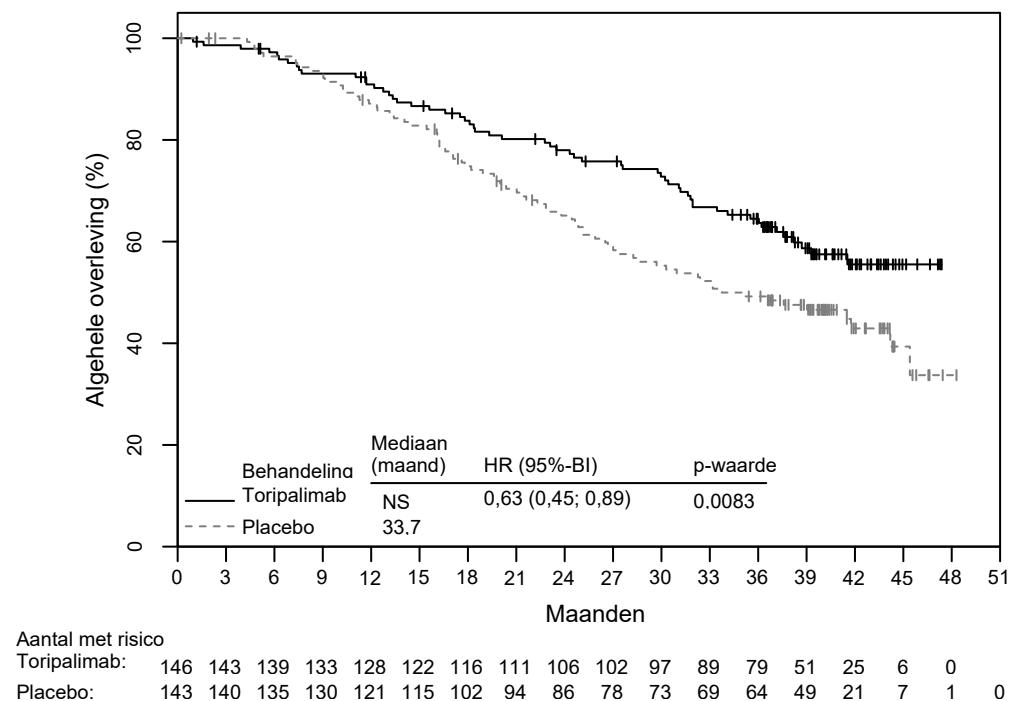
BIRC = geblindeerde, onafhankelijke beoordelingscommissie; BI = betrouwbaarheidsinterval; NS = niet schatbaar

Figuur 1: Kaplan-Meier-curves voor door de BIRC beoordeelde PFS in JUPITER-02



datum stopzetting gegevensverzameling: 8 juni 2021

Figuur 2: Kaplan-Meier-curves voor algehele overleving in JUPITER-02



datum stopzetting gegevensverzameling: 18 november 2022

In verkennende subgroepanalyses van de PFS en OS bleek de omvang van de behandelingseffecten vergelijkbaar te zijn bij subgroepen van patiënten op basis van PD-L1-expressie of EBV-titers.

Oudere patiënten

Een minderheid van de patiënten (4,8%; 14/289) was ≥ 65 jaar. De gegevens zijn te beperkt om conclusies over deze patiëntengroep te kunnen trekken.

Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom

De werkzaamheid van toripalimab in combinatie met paclitaxel en cisplatine werd onderzocht in JUPITER-06, een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in één regio bij 514 patiënten met gemetastaseerd of recidiverend, lokaal gevorderd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom (OSCC) die geen eerdere systemische chemotherapie hadden gehad voor recidiverende of gemetastaseerde ziekte. Bij patiënten met recidiverend OSCC na behandeling met curatieve intentie moest er een periode van ten minste 6 maanden zijn tussen de laatste dosis adjuvante, neoadjuvante chemotherapie, radiotherapie of chemoradiotherapie en het recidief, of ten minste 12 maanden tussen de laatste dosis adjuvante chemotherapie/chemoradiotherapie met paclitaxel en cisplatine. Patiënten met een andere auto-immuunziekte dan stabiele hypothyroïdie of type I-diabetes en patiënten die systemische immunosuppressie nodig hadden, kwamen niet in aanmerking.

De randomisatie werd gestratificeerd volgens ECOG-PS (0 versus 1) en eerdere radiotherapie (ja versus nee). De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingen:

- Toripalimab 240 mg intraveneus in combinatie met paclitaxel 175 mg/m² intraveneus en cisplatine 75 mg/m² intraveneus op dag 1 om de 3 weken gedurende 4 tot 6 cycli, gevolgd door toripalimab 240 mg elke 3 weken, of
- Placebo intraveneus in combinatie met paclitaxel 175 mg/m² intraveneus en cisplatine 75 mg/m² intraveneus op dag 1 om de 3 weken gedurende 4 tot 6 cycli, gevolgd door placebo elke 3 weken.

De behandeling met toripalimab of placebo werd voortgezet tot ziekteprogressie volgens RECIST v1.1, onaanvaardbare toxiciteit (met de hieronder vermelde uitzondering) of gedurende maximaal 2 jaar. Gedurende de eerste 12 maanden werden tumorbeoordelingen om de 6 weken uitgevoerd en daarna om de 9 weken. De coprimeaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke beoordelingscommissie (BIRC) volgens RECIST v1.1, en OS.

De kenmerken van de onderzoekspopulatie waren: mediane leeftijd 63 jaar (spreiding: 20 tot 75), 38% in de leeftijd van 65 jaar of ouder, 85% man, 100% Aziatisch en een ECOG-PS van 0 (26%) of 1 (74%). Negenenzeventig procent van de patiënten had bij toelating tot het onderzoek gemetastaseerde ziekte.

De resultaten van de eindanalyse van de door de BIRC beoordeelde PFS lieten een statistisch significante verbetering van de PFS zien. Bij de eindanalyse van de OS (datum stopzetting gegevensverzameling 23 februari 2023) vertoonde het onderzoek een consistente verbetering van de OS (HR 0,72; 95%-BI 0,58-0,88).

De werkzaamheidsresultaten voor de OS en de door de BIRC bepaalde PFS worden samengevat in tabel 4, figuur 3 en figuur 4 hieronder.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten in JUPITER-06

	Toripalimab + paclitaxel/cisplatine N=257	Placebo + paclitaxel/cisplatine N=257
Algehele overleving (OS)¹		
Aantal OS-voorvallen (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
Mediane OS, maanden (95%-BI)	17,7 (14,6; 20,8)	12,9 (11,6; 14,1)
Hazardratio (95%-BI) ²	0,72 (0,58; 0,88)	
p-waarde ³	0,0016	
Door de BIRC beoordeelde progressievrije overleving (PFS)⁴		
Aantal PFS-voorvallen (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
Mediane PFS, maanden (95%-BI)	5,7 (5,6; 7,0)	5,5 (5,2; 5,6)
Hazardratio ² (95%-BI)	0,58 (0,46; 0,74)	
p-waarde ³	<0,0001	

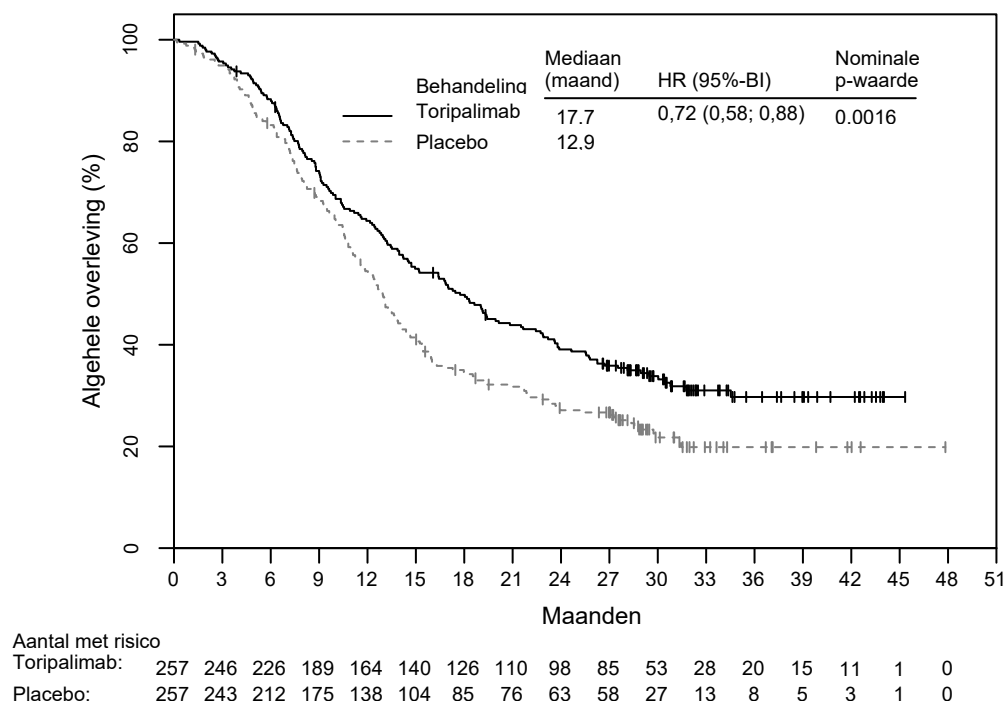
¹De datum van stopzetting van de gegevensverzameling voor de eindanalyse van de OS 23 februari 2023.

²De hazardratio en het betrouwbaarheidsinterval ervan werden berekend met een gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

³Tweezijdige p-waarde, gebaseerd op de gestratificeerde log-rank-toets.

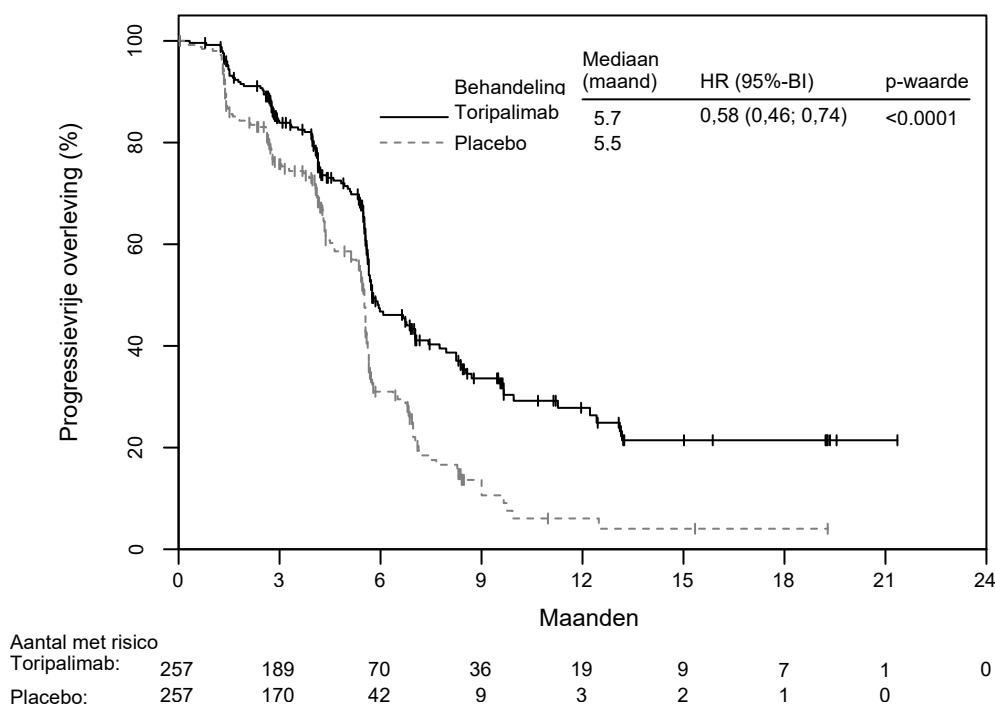
BIRC = geblindeerde, onafhankelijke beoordelingscommissie; BI = betrouwbaarheidsinterval

⁴De datum voor stopzetting van de gegevensverzameling voor de eindanalyse van de PFS was 22 maart 2021

Figuur 3: Kaplan-Meier-curves voor algehele overleving in JUPITER-06

datum stopzetting gegevensverzameling: 23 februari 2023

Figuur 4: Kaplan-Meier-curves voor door de BIRC beoordeelde PFS in JUPITER-06



datum stopzetting gegevensverzameling: 22 maart 2021

Werkzaamheid en PD-L1-status

In verkennende subgroepanalyses van de PFS en OS leek de omvang van de behandelingseffecten vergelijkbaar te zijn bij subgroepen van patiënten op basis van PD-L1-expressie.

Oudere patiënten

Er waren 195 patiënten (38%) van 65 jaar of ouder. Er werden geen algemene verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen patiënten ≥ 65 jaar en jongere patiënten die toripalimab in combinatie met paclitaxel/cisplatine kregen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met LOQTORZI in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van alle aandoeningen in de categorie maligne neoplasmata (met uitzondering van CZS, hematopoëtisch en lymfweefsel en melanoom) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van toripalimab werd gekarakteriseerd met behulp van populatie-PK-analyses met gegevens van 574 patiënten uit 5 klinische onderzoeken met verschillende solide tumoren die een vaste dosering (80 tot 480 mg q2w of q3w) of een op het gewicht gebaseerde dosering (spreiding: 1 tot 10 mg/kg q2w) kregen, onder wie 92 patiënten met NPC en 236 patiënten met OSCC die toripalimab in doses van 240 mg om de 3 weken kregen in respectievelijk JUPITER-02 en JUPITER-06.

De farmacokinetische parameters van toripalimab worden weergegeven als geometrisch gemiddelde (variatiecoëfficiënt [CV]%), tenzij anders vermeld.

Absorptie

Toripalimab wordt toegediend via de intraveneuze route en is daarom volledig biologisch beschikbaar.

Distributie

Toripalimab wordt voornamelijk verdeeld in het plasma met een geometrisch gemiddeld distributievolume bij steady-state van ongeveer 3,8 l (CV=27,4%).

Biotransformatie

Er zijn geen specifieke onderzoeken naar het metabolisme uitgevoerd. Als monoklonaal antilichaam wordt toripalimab naar verwachting gemetaboliseerd in kleine peptiden, aminozuren en kleine koolhydraten via katabole routes of door middel van door receptoren gemedieerde endocytose. De afbraakproducten worden verwijderd door uitscheiding via de nieren of teruggebracht naar de nutriëntenpool zonder biologische effecten.

Eliminatie

De farmacokinetiek van toripalimab volgde een 2-compartimentenmodel met een in de tijd variërende klaring (*clearance*, CL). De gemiddelde CL bedroeg 12,01 ml/u (CV=27%) na de eerste dosis en 8,49 ml/u (CV=24,4%) bij steady-state. De geometrische gemiddelde waarde (CV%) voor de terminale halfwaardetijd is 14 dagen (32,5%) bij steady-state waarbij toripalimab werd toegediend met 240 mg q3w.

Lineariteit/non-lineariteit

Blootstelling aan toripalimab, uitgedrukt in piekconcentraties ($C_{\max}$), zorgde voor een toename van de dosisproportionaliteit over het dosisbereik van 80 tot 480 mg q2w. De geometrisch gemiddelde dalconcentraties ($C_{\min}$) bij steady-state werden in het populatie-PK-model geschat op 26,3 µg/ml bij patiënten die om de 3 weken 240 mg kregen. De gemiddelde accumulatie van $C_{\min}$ bij steady-state is 2,7 keer groter dan de $C_{\min}$ na de eerste dosis.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

De relaties tussen de blootstelling aan en de respons op toripalimab voor de werkzaamheid zijn nagenoeg vlak over het bereik van de blootstellingen die werden bereikt voor nasofaryngeaal carcinoom in JUPITER-02 en voor OSCC in JUPITER-06. De relaties tussen de blootstelling aan en de respons op toripalimab voor de veiligheid vertoonden negatieve (omgekeerde) relaties over het bereik van de bereikte blootstellingen. Dit is waarschijnlijk echter een artefact dat accumulatie van toripalimab weerspiegelt.

De verwachte volledige receptorbezetting van PD-1 in immuuncellen werd bereikt bij blootstellingen beneden de gemiddelde dalconcentraties na de eerste dosis en steady-state bij een dosis van 240 mg q3w.

Speciale patiëntengroepen

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van toripalimab waargenomen op basis van leeftijd (spreiding: 19 tot 85 jaar), lichaamsgewicht (spreiding: 39 tot 164 kg), geslacht, gelijktijdige chemotherapie, lichte of matige nierfunctiestoornis, lichte leverfunctiestoornis, tumorlast en primaire kanker.

Nierfunctiestoornis

Het effect van een nierfunctiestoornis op basis van de geschatte creatinineklaring op de klaring en het distributievolume van toripalimab werden geëvalueerd met behulp van populatie-farmacokinetische analyses. Er werden geen verschillen in de klaring of het distributievolume gevonden tussen patiënten met een lichte (CLcr 60 tot 89 ml/min; n=483) of matige (CLcr 30 tot 59 ml/min; n=114) nierfunctiestoornis en patiënten met een normale nierfunctie. Het effect van een ernstige (CLcr 15 tot 29 ml/min) nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van toripalimab is niet onderzocht.

Leverfunctiestoornis

De effecten van een leverfunctiestoornis op basis van het graderingssysteem van het National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) voor leverdisfunctie op de klaring en het distributievolume van toripalimab werden geëvalueerd met behulp van populatie-farmacokinetische analyses. Er werden geen verschillen in de klaring of het distributievolume gevonden tussen patiënten met een lichte (graad 1, n=166) leverfunctiestoornis (totaal bilirubine maximaal 1,5 keer de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) of totaal bilirubine binnen de normale grenzen en aspartaattransaminase (ASAT) of alaninetransaminase (ALAT) >1 en ≤3 ULN) vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Er werden slechts enkele patiënten

met een matige (graad 2, n=1; totaal bilirubine >1,5 tot 3 keer ULN en elke ASAT) leverfunctiestoornis en geen patiënten met een ernstige (graad 3; totaal bilirubine >3 keer ULN en elke ASAT) leverfunctiestoornis ingeschreven in de klinische onderzoeken naar toripalimab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen onderzoek uitgevoerd om het potentieel van toripalimab voor carcinogeniteit of genotoxiciteit te testen.

Er zijn met toripalimab geen onderzoeken uitgevoerd naar de reproductie bij dieren om het effect op de reproductie en de ontwikkeling van de foetus te evalueren. Een belangrijke functie van de PD-1/PD-L1-route is het behouden van de zwangerschap door de maternale immuuntolerantie voor de foetus te handhaven. In modellen met drachtige muizen is aangetoond dat blokkering van de PD-L1-signalering de tolerantie voor de foetus verstoort en resulteert in een toename van foetaal verlies.

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken met toripalimab uitgevoerd. In een 4 weken en een 26 weken durend onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij cynomolgus-aperen waren er geen ongunstige of noemenswaardige effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen. Deze dieren waren echter waarschijnlijk niet geslachtsrijp.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur-monohydraat
Mannitol
Polysorbaat 80
Natriumchloride
Natriumcitraat-dihydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon
3 jaar.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik na verdunning is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C of bij 20 °C tot 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de opslagtijden en -omstandigheden bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type 1 neutraal borosilicaat glazen injectieflacon verzegeld met een chloorbutyl rubber stop en afgesloten met een 20 mm flip-off verzegeling (aluminium), met 6 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Elke verpakking bevat één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding

- Controleer de oplossing visueel op deeltjes en verkleuring. De oplossing is helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot enigszins geel. Gooi de injectieflacon weg als er zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- Vóór intraveneuze toediening dient LOQTORZI te worden verdund.
- Trek het vereiste volume LOQTORZI op en injecteer het langzaam in een infuuszak van 100 ml of 250 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Meng de verdunde oplossing door de infuuszak voorzichtig om te keren. Niet schudden. De eindconcentratie van de verdunde oplossing dient tussen 1 mg/ml en 3 mg/ml te zijn.

Toediening

- Dien de verdunde oplossing intraveneus toe via een infusiepomp met een steriel in-line filter (met een poriegrootte van 0,2 micron of 0,22 micron).
- Eerste infusie: infunderen gedurende ten minste 60 minuten.
- Volgende infusies: indien er tijdens de eerste infusie geen infusiegerelateerde reacties zijn opgetreden, kunnen de volgende infusies worden toegediend gedurende 30 minuten.
- Dien geen andere geneesmiddelen gelijktijdig door dezelfde intraveneuze lijn toe.
- Bij toediening op dezelfde dag als chemotherapie dient LOQTORZI vóór de chemotherapie te worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1853/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19-09-2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar LOQTORZI op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie wordt verwacht dat zij LOQTORZI voorschrijven en gebruiken, toegang hebben tot/worden voorzien van de Waarschuwingskaart voor patiënten.

De Waarschuwingskaart voor patiënten moet de volgende belangrijke boodschappen bevatten:

- Dat behandeling met LOQTORZI het risico kan verhogen op:
 - immuungerelateerde pneumonitis
 - immuungerelateerde colitis
 - immuungerelateerde hepatitis
 - immuungerelateerde nefritis
 - immuungerelateerde endocrinopathieën
 - immuungerelateerde huidbijwerkingen
 - overige immuungerelateerde bijwerkingen
- Tekenen of symptomen van het veiligheidsprobleem en wanneer hulp van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet worden ingeroepen.
- Contactgegevens van de voorschrijver van LOQTORZI.
- Het belang om de Waarschuwingskaart voor patiënten altijd bij zich te dragen en deze bij alle bezoeken aan andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dan de voorschrijver (bijv. medische zorgverleners voor spoedeisende hulp) te laten zien.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

LOQTORZI 240 mg concentraat voor oplossing voor infusie
toripalimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml concentraat bevat 40 mg toripalimab.
Eén injectieflacon van 6 ml bevat 240 mg toripalimab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuur-monohydraat, mannitol, polysorbaat 80, natriumchloride, natriumcitraat-dihydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie.

240 mg/6 ml

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het verdunde geneesmiddel.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1853/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

LOQTORZI 240 mg concentraat voor oplossing voor infusie
toripalimab
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP Raadpleeg de bijsluiter in de verpakking voor de uiterste gebruiksdatum. Noteer de datum en het tijdstip van opening van de injectieflacon voor verdunning.

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

240 mg/6 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

LOQTORZI 240 mg concentraat voor oplossing voor infusie toripalimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Het is belangrijk dat u de Waarschuwingskaart voor patiënten tijdens de behandeling bij u draagt.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is LOQTORZI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is LOQTORZI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

LOQTORZI bevat de werkzame stof toripalimab. Dit is een monoklonaal antilichaam, een soort eiwit dat is ontwikkeld om een specifieke doelstof in het lichaam te herkennen en zich eraan te hechten.

LOQTORZI wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:

- een vorm van hoofd-halskanker die neus-keelholtekanker worden genoemd en die begint bij het bovenste gedeelte van de keel achter de neus en dicht bij de schedelbasis. Het middel wordt gebruikt als de kanker zich heeft verspreid naar andere delen van het lichaam, of als de kanker is teruggekomen na een eerdere behandeling en deze niet met een operatie kan worden verwijderd.
- een vorm van slokdarmkanker die plaveiselcelkanker wordt genoemd. Het middel wordt gebruikt als de kanker niet met een operatie kan worden verwijderd, teruggekomen is na een eerdere behandeling of zich heeft verspreid naar andere delen van het lichaam.

LOQTORZI wordt gegeven in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker. Het is belangrijk dat u de bijsluiters van die geneesmiddelen ook leest. Als u vragen over LOQTORZI of deze andere geneesmiddelen heeft, neem dan contact op met uw arts.

De werkzame stof in LOQTORZI, toripalimab, werkt door zich te hechten aan een doeleiwit dat geprogrammeerde celdood-1-receptor (PD-1-receptor) wordt genoemd. PD-1 kan de activiteit van T-cellen (een type witte bloedcel dat deel uitmaakt van het immuunsysteem, de natuurlijke afweer van het lichaam) uitschakelen, waardoor uw immuunsysteem de kanker niet kan bestrijden. Door zich te hechten aan PD-1, blokkeert toripalimab de werking ervan en voorkomt het dat uw T-cellen worden uitgeschakeld. Dit helpt hun activiteit tegen de kanker te verhogen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit middel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt, als u:

- een auto-immuunziekte heeft (een ziekte waarbij het lichaam zijn eigen cellen aanvalt);
- longproblemen of ademhalingsproblemen heeft (pneumonitis genoemd);
- verteld is dat uw kanker zich heeft verspreid naar uw hersenen;
- een actieve virusinfectie van de lever heeft, waaronder hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV);
- actieve tuberculose (tbc) heeft;
- een hiv-infectie (humaan immunodeficiëntievirus) of aids (verworven immuundeficiëntiesyndroom) heeft;
- leverschade heeft;
- nierschade heeft;
- een transplantatie van een vast orgaan heeft ondergaan of een (stamcel)transplantatie van beenmerg heeft ondergaan waarbij gebruik werd gemaakt van donorstamcellen (allogeen);
- momenteel geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem onderdrukken. Voorbeelden hiervan kunnen corticosteroïden zijn, zoals prednison.

Als een of meer van het bovenstaande op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts voordat u LOQTORZI toegediend krijgt.

Wanneer u LOQTORZI krijgt, kunt u enkele ernstige bijwerkingen krijgen. Deze bijwerkingen kunnen levensbedreigend zijn en kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden of zelfs nadat uw behandeling is afgelopen. U kunt meer dan één bijwerking tegelijk krijgen.

Als u een van de volgende aandoeningen heeft, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts:

- ontsteking van de longen (pneumonitis), wat symptomen van kortademigheid, pijn op de borst of hoesten kan omvatten;
- ontsteking van de dikke darm (colitis), wat symptomen van diarree of vaker stoelgang dan normaal, zwarte, teerachtige, plakkerige ontlasting of ontlasting met bloed of slijm, ernstige maagpijn of ernstige gevoeligheid van de maag kan omvatten;
- ontsteking van de lever (hepatitis), wat symptomen van misselijkheid of overgeven, minder honger hebben, pijn aan de rechterkant van de maag, geel verkleuren van de huid of het wit van de ogen, donkere urine of gemakkelijker bloeden of blauwe plekken krijgen dan normaal kan omvatten;
- ontsteking van de hormoonklieren (vooral de schildklier, het hersenaanhangsel en de bijnieren), wat symptomen van een snelle hartslag, gewichtsverlies, meer transpireren, gewichtstoename, haaruitval, het koud hebben, verstopping, een lagere stem, spierpijn, duizeligheid of flauwvallen, hoofdpijn die niet weggaat of ongebruikelijke hoofdpijn kan omvatten;
- type 1-diabetes, waaronder diabetische ketoacidose (zuur in het bloed dat ontstaat door diabetes), wat symptomen van meer honger of dorst hebben dan normaal, vaker moeten plassen of gewichtsverlies, zich moe of misselijk voelen, maagpijn, een snelle en diepe ademhaling, verwardheid, ongebruikelijke slaperigheid, een zoet ruikende adem, een zoete smaak of metaalsmaak in uw mond, of een andere geur van uw urine of zweet kan omvatten;
- ontsteking van de nieren (nefritis), wat symptomen van veranderingen in de hoeveelheid of kleur van uw urine kan omvatten;

- ontsteking van de huid, wat symptomen van huiduitslag, jeuk, blaarvorming, schilfering of wondjes op de huid, en/of zweren in de mond of het neusslijmvlies, de keel of het gebied van de geslachtsdelen kan omvatten;
- ontsteking van de hartspeer (myocarditis), wat symptomen van kortademigheid, een onregelmatige hartslag, een moe gevoel of pijn op de borst kan omvatten;
- ontsteking van de spieren (myositis), wat symptomen van spierpijn of -zwakte kan omvatten;
- ontsteking van het druifvlies (uvea), de laag onder het wit van de oogbal (uveïtis), wat verandering van het gezichtsvermogen kan omvatten;
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis), wat symptomen van buikpijn, misselijkheid en overgeven kan omvatten;
- ontsteking van de blaas (cystitis), wat symptomen van pijn bij het plassen en bloed in de urine kan omvatten;
- ontsteking van de gewrichten (arthritis, artralgie), wat symptomen van pijnlijke, rode of gezwollen gewrichten of permanente schade aan de gewrichten kan omvatten;
- infusiereacties, wat symptomen van koorts, koude rillingen, jeuk of huiduitslag, misselijkheid en een lage bloeddruk kan omvatten;
- problemen in andere delen van het lichaam (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').

Uw arts kan u andere geneesmiddelen geven om ernstigere complicaties te voorkomen en uw symptomen te verminderen, de volgende dosis LOQTORZI uitstellen of uw behandeling met LOQTORZI stopzetten. Houd er rekening mee dat deze tekenen en symptomen soms pas later optreden, en pas weken of maanden na uw laatste dosis kunnen ontstaan. Uw arts zal vóór de behandeling uw algemene gezondheid controleren. U krijgt ook bloedonderzoeken tijdens uw behandeling.

Bij het gebruik van LOQTORZI kan afstoting van transplantaten van vaste organen (zoals nier-, long- of hart- of levertransplantaten) optreden bij patiënten die dergelijke transplantaten kregen of kunnen complicaties optreden, waaronder graft-versus-host-ziekte (GVHD), bij mensen met een beenmerg(stamcel)transplantaat waarbij gebruik werd gemaakt van donorstamcellen (allogeen). Deze complicaties kunnen ernstig zijn en tot de dood leiden. Ze kunnen optreden als u dit soort transplantaat in het verleden heeft gehad of in de toekomst krijgt. Uw arts zal u controleren op tekenen en symptomen van deze complicaties, die huiduitslag, leverontsteking, buikpijn of diarree kunnen omvatten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

LOQTORZI mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat het bij patiënten jonger dan 18 jaar niet is onderzocht.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Vertel het uw arts of verpleegkundige:

- als u geneesmiddelen inneemt die uw immuunsysteem onderdrukken, zoals corticosteroïden (bijvoorbeeld prednison). Deze geneesmiddelen kunnen invloed hebben op het effect van LOQTORZI. Als u echter al met LOQTORZI wordt behandeld, kan uw arts u corticosteroïden geven om uw eventuele bijwerkingen van LOQTORZI te verminderen. U kunt ook corticosteroïden krijgen voordat u LOQTORZI in combinatie met chemotherapie krijgt, om misselijkheid, overgeven en andere bijwerkingen van chemotherapie te voorkomen en/of te behandelen;
- als u naast LOQTORZI nog andere geneesmiddelen inneemt, dat kort geleden heeft gedaan of als de mogelijkheid bestaat dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken. Gebruik geen andere geneesmiddelen tijdens uw behandeling zonder dat eerst met uw arts te overleggen.

Zwangerschap

- U mag LOQTORZI niet toegediend krijgen als u zwanger bent, tenzij uw arts het specifiek aanbeveelt.
- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.
- LOQTORZI kan schadelijke effecten of overlijden van uw ongeboren baby veroorzaken.

- Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met LOQTORZI en gedurende ten minste 4 maanden na uw laatste dosis.

Borstvoeding

- Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.
- U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na uw laatste dosis LOQTORZI.
- Het is niet bekend of LOQTORZI in uw moedermelk wordt uitgescheiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

LOQTORZI kan geringe invloed hebben op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen, omdat een duizelig of moe gevoel mogelijke bijwerkingen zijn. Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines totdat u zeker weet dat u zich goed voelt.

LOQTORZI bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Voordat LOQTORZI aan u wordt toegediend, wordt het echter gemengd met een oplossing die natrium bevat. Neem contact op met uw arts als u een zoutarm dieet volgt.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

U krijgt LOQTORZI toegediend in een ziekenhuis of kliniek onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van kanker.

De aanbevolen dosering is 240 mg om de 3 weken. Uw arts geeft u dit als een infuus (druppelinfuus) in een ader. De eerste keer duurt de infusie ongeveer 60 minuten. Voor de volgende doses kan dit worden verkort naar ongeveer 30 minuten.

Uw arts zal beslissen hoeveel behandelingen u nodig heeft.

LOQTORZI wordt gegeven in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker. U krijgt eerst LOQTORZI en daarna de andere geneesmiddelen.

Als u een afspraak om LOQTORZI te krijgen vergeet

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of het ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken. Het is zeer belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel mist.

Als u stopt met de behandeling met dit middel

Stoppen met uw behandeling kan het effect van het geneesmiddel stopzetten. Stop niet met de behandeling met LOQTORZI, tenzij u dit met uw arts heeft besproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Waarschuingskaart voor patiënten

Op de Waarschuingskaart voor patiënten die uw arts u gegeven heeft, staat belangrijke informatie uit deze bijsluiter. Het is belangrijk dat u deze Waarschuingskaart voor patiënten bij u houdt en hem laat zien aan uw partner of verzorgers.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen die kunnen leiden tot ziekenhuisopname of overlijden, worden hieronder vermeld per frequentie.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Ontsteking van de longen (pneumonitis)
- Ontsteking van de huid (immuungerelateerde huidreacties)
- Ontsteking van de lever (hepatitis)
- Ontsteking van de hartspier (myocarditis)
- Ontsteking in de spieren (myositis)
- Ontsteking van de dikke darm (colitis)
- Ontsteking van de bijniere (bijnierinsufficiëntie)
- Ontsteking van de nieren (nefritis)
- Verlaagd aantal bloedplaatjes (immuungemedieerde trombocytopenie)
- Ontsteking van de schildklier (hyperthyroïdie/thyroiditis)
- Ontsteking van de schildklier (hypothyroïdie)
- Ontsteking van insulineproducerende cellen (diabetes mellitus/hyperglykemie)
- Ontsteking van het hersenaanhangsel (hypofysitis)
- Infusiereacties

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)
- Ontsteking van de blaas (cystitis)
- Ontsteking van de gewrichten (artritis/artralgie)

Problemen in andere delen van het lichaam/overige immuungerelateerde bijwerkingen (de frequentie kan met de beschikbare gegevens over toripalimab niet worden bepaald, maar deze bijwerkingen zijn wel gemeld met deze geneesmiddelenklasse)

- Ontsteking van de hersenen (encefalitis), wat symptomen van verwardheid, koorts, geheugenproblemen of epileptische aanvallen kan omvatten
- Myasthenisch syndroom, een aandoening waarbij de spieren zwak worden en snel vermoeid zijn
- Ontsteking van de zenuwen, waaronder Guillain-Barré-syndroom: symptomen kunnen zwakte in de arm- en beenspieren of gezichtsspieren, dubbelzien, en tintelen in handen en voeten zijn
- Rhabdomyolyse, symptomen kunnen stijfheid in spieren en gewrichten en spierspasme zijn
- Afstoting van orgaantransplantaat
- Ontsteking van de uvea (uveïtis)

Als u een van deze ernstige bijwerkingen ondervindt, moet u onmiddellijk medische hulp zoeken of direct contact opnemen met uw zorgverlener.

De volgende bijwerkingen zijn in klinische onderzoeken met toripalimab gemeld:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- verminderde eetlust
- gewichtsverlies
- vermoeidheid (moe gevoel)
- pyrexie (koorts)
- hoesten
- buikpijn
- pijn
- misselijkheid
- overgeven
- diarree/colitis (ontsteking in de dikke darm)
- verstopping

- neuropathie (zenuwschade)
- bloedarmoede (lage concentratie rode bloedcellen)
- trombocytopenie (lage concentratie bloedplaatjes, stoffen die het bloed laten stollen)
- leukopenie (lage concentratie witte bloedcellen)
- neutropenie (lage concentratie neutrofielen, een soort witte bloedcellen)
- bovensteluchtweginfectie (neus- en keelinfectie)
- hyponatriëmie (lage concentratie natrium in het bloed)
- hypoproteïnemie (lage concentratie eiwitten in het bloed)
- hypokaliëmie (lage concentratie kalium in het bloed, wat zwakte, spierkrampen, tintelen en hartritmestoornissen kan veroorzaken)
- hyperglykemie (hoge concentratie glucose in het bloed)
- hyperurikemie (hoge concentratie urinezuur, een bijproduct van de stofwisseling, in het bloed)
- hyperbilirubinemie (hoge concentratie bilirubine, een afbraakproduct van rode bloedcellen, in het bloed, wat een gele verkleuring van de huid en ogen kan veroorzaken)
- proteïnurie (te veel eiwit in de urine)
- hematurie (bloed in de urine)
- huiduitslag, waaronder huidontsteking, jeuk, blaarvorming, schilfering of wondjes op de huid, acne-achtig huidprobleem
- pruritus (jeuk)
- pijn
- skeletspierpijn (pijn in spieren en botten)
- hypothyroïdie (een te weinig actieve schildklier met vermoeidheid, gewichtstoename en huid- en haarveranderingen)
- aritmie (afwijkende of onregelmatige hartslag)
- afwijkende resultaten bij leverfunctietests
- afwijkende resultaten bij schildklierfunctietests
- afwijkende resultaten bij tests voor lipidenconcentraties in het bloed
- afwijkende resultaten bij tests voor urineanalyse

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- overgeven, opgeblazen gevoel en opgezette buik, zure oprispingen, bloed in de ontlasting
- verminderde doorstroming van de darminhoud of verstopte darm
- wondjes of een brandend gevoel in de mond, het tandvlees, de keel of de slokdarm, droge mond, tandpijn
- overactieve schildklier
- koude rillingen, griepachtige ziekte
- pijn (in de spieren, botten, lymfeknopen, borstkas)
- oogaandoening (droge of jeukende ogen, staar)
- nierschade
- kortademigheid, ontsteking van de longen, vocht rond de longen, neusbloeding, bloed ophoesten, verstopping of irritatie van de bovenste luchtwegen
- afname van het aantal bloedplaatjes (gemakkelijker blauwe plekken krijgen of bloeden)
- moeite met slapen, verandering in stemming
- nachtzweeten, meer zweten
- ontsteking van de zenuwen, wat een doof gevoel, zwakte, tintelingen of een branderige pijn veroorzaakt, hoofdpijn, duizeligheid
- longinfectie, urineweginfectie, infectie, oorinfecties, schimmelinfectie van de mond, herpesvirusinfectie
- huidskleurverandering in vlekken (waaronder verlies van pigmentatie, vitiligo), haaruitval, droge huid, haarkleurveranderingen, toegenomen gevoeligheid voor zonlicht, huidschilfering of wondjes
- spierzwakte
- ontsteking van de lever
- hoge of lage bloeddruk, bloedstolsels, kankerpijn

- ooraandoening, oorpijn, oorsuizen, gehooruitval, wazig zien
- longinfectie, infectie van de bovenste luchtwegen, urineweginfectie

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- ontsteking van de maag
- ontsteking van de alvleesklier
- type 1-diabetes mellitus, waaronder diabetische ketoacidose
- spierpijn
- temperatuurintolerantie, dorst
- problemen met ademen, piepende ademhaling, heesheid
- bijholteverstopping, abnormaal spraakgeluid
- reacties die te maken hebben met de infusie van het geneesmiddel
- verandering in uw smaakzin, sufheid, spraakstoornis
- bindvliesontsteking, tandvleesontsteking, infecties van de huid en het onderhuids weefsel
- ontsteking van de gewrichten, uitpuilende tussenwervelschijf, spierspasmen
- leverpijn, galblaasontsteking
- verminderde afscheiding van hormonen die worden aangemaakt door de bijnieren, ontsteking van het hersenaanhangsel
- dat zich onder aan de hersenen bevindt, ontsteking van de schildklier
- ophoping van vocht rond het hart, ontsteking van de hartspeer, beschadiging van de hartspeer
- tumorbloeding, tumorscheur
- oedeem in de geslachtsorganen, oedeem in de balzak
- ontsteking van het oog (wat oogpijn en roodheid veroorzaakt), problemen met gecoördineerde oogbeweging, zwelling van de oogzenuw
- allergische reactie

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- gas in de darmwand, verlies van gevoel in de mond, gezwollen of verkleurde tong
- ontsteking van de vliezen die de longen omgeven; toegenomen hoeveelheid slijm
- stembandverdikking
- divertikelontsteking
- ontsteking van de huid (verdikte, soms schilferige huidgroei, chronische jeuk of schilfering, pijnlijke huid)
- ontsteking van de spieren, wat spierpijn of -zwakte (myositis) kan omvatten en gepaard kan gaan met huiduitslag (dermatomyositis)
- ontsteking van onderhuids vet, blauwe plekken
- overactieve bijnierschors, verminderde activiteit van het hersenaanhangsel
- verlamming in de ledematen, aandachtsproblemen
- uitstulping in de aorta
- abnormale menstruatie
- vaginale afscheiding of jeuk of pijn van de huid buiten de vagina
- gehoorverlies, gevoel het evenwicht te verliezen
- zwelling, jeukend ooglid, verziendheid
- infectie

Neem contact op met uw zorgverleners als u een van de direct hierboven vermelde bijwerkingen ondervindt.

Veranderingen in onderzoeksresultaten

LOQTORZI alleen of in combinatie kan veranderingen in de resultaten van door uw arts uitgevoerde onderzoeken veroorzaken. Dit zijn:

- abnormale leverfunctietests (waaronder toegenomen hoeveelheden van de leverenzymen aspartaataminotransferase, alanineaminotransferase, gamma-glutamyltransferase of alkalische fosfatase in uw bloed)

- abnormale nierfunctietests (toegenomen hoeveelheden creatinine of andere afvalproducten, urinezuur, ureum in uw bloed, toename van het aantal cellen of de hoeveelheid eiwit in de urine, abnormale hoeveelheid afvalproducten in de urine)
- een toegenomen concentratie van het enzym dat vetten afbreekt en van het enzym dat zetmeel afbreekt
- afgenomen hoeveelheid kalium, calcium, natrium, magnesium, chloor, fosfaat en eiwit in het bloed
- toegenomen hoeveelheid calcium, kalium, magnesium, natrium of fosfaat in het bloed
- toegenomen concentratie spierenzymen in het bloed
- abnormale schildklierfunctietests; anti-schildklierantilichaam positief, gewichtstoename
- abnormale vetten en eiwit in het bloed
- veranderingen in het zuur-base-evenwicht in het bloed
- afname van meer dan één type bloedcellen (witte bloedcellen, rode bloedcellen, bloedplaatjes)
- toegenomen aantal witte bloedcellen, neutrofielen; eosinofielentelling abnormaal, bloedplaatjestelling verhoogd
- toename of afname van de concentraties hormonen van endocriene klieren in het bloed
- hartonderzoek abnormaal

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

U krijgt LOQTORZI toegediend in een ziekenhuis of kliniek en de medische zorgverleners zijn verantwoordelijk voor de bewaring ervan.

Als u een doos LOQTORZI heeft gekregen, moet u deze zo bewaren:

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Indien de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan deze worden bewaard op kamertemperatuur (maximaal 25 °C) gedurende maximaal 8 uur of bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur vanaf het tijdstip van de verdunning tot het einde van de toediening.
- Niet gebruiken als dit geneesmiddel zichtbare deeltjes bevat.
- Ongebruikt geneesmiddel niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is toripalimab.

Eén injectieflacon van 6 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 240 mg toripalimab.

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 40 mg toripalimab.

- De andere stoffen in dit middel zijn: citroenzuur-monohydraat, mannitol, polysorbaat 80, natriumchloride, natriumcitraat-dihydraat (rubriek 2 'LOQTORZI bevat natrium') en water voor injecties.

Hoe ziet LOQTORZI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

LOQTORZI wordt geleverd als een heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze tot enigszins gele oplossing die nagenoeg vrij is van zichtbare deeltjes.

Het is verkrijgbaar in dozen met één glazen flacon met 6 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Topalliance Biosciences Europe Limited

Ground Floor

Two Dockland Central

Guild Street

I.f.s.c.

Dublin 1

Co. Dublin

D01 K2C5

Ierland

Fabrikant

Cilatus Manufacturing Services Limited

Pembroke House

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2

D02 EK84

Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereiding

- Controleer de oplossing visueel op deeltjes en verkleuring. De oplossing is helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot enigszins geel. Gooi de injectieflacon weg als er zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- Vóór intraveneuze toediening dient LOQTORZI te worden verdund.
- Trek het vereiste volume LOQTORZI op en injecteer het langzaam in een infuuszak van 100 ml of 250 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Meng de verdunde oplossing door de infuuszak voorzichtig om te keren. Niet schudden. De eindconcentratie van de verdunde oplossing dient tussen 1 mg/ml en 3 mg/ml te zijn.

Toediening

- Dien de verdunde oplossing intraveneus toe via een infusiepomp met een in-line filter (met een poriegrootte van 0,2 micron of 0,22 micron).
- Eerste infusie: infunderen gedurende ten minste 60 minuten.
- Volgende infusies: indien er tijdens de eerste infusie geen infusiegerelateerde reacties zijn opgetreden, kunnen de volgende infusies worden toegediend gedurende 30 minuten.
- Dien geen andere geneesmiddelen gelijktijdig door dezelfde intraveneuze lijn toe.
- Bij toediening op dezelfde dag als chemotherapie dient LOQTORZI vóór de chemotherapie te worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.