

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

LOQTORZI 240 mg konsentrat til infusjon, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med konsentrat til infusjon, oppløsning inneholder 240 mg toripalimab.

Hver ml med konsentrat til infusjon, oppløsning inneholder 40 mg toripalimab.

Toripalimab et humanisert monoklonalt antistoff (mAb) av typen immunoglobulin G4 (IgG4), produsert i ovarieceller hos kinesiske hamstre ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjon, oppløsning.

Klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning praktisk talt fri for synlige partikler. Konsentratet til oppløsning har en pH på 5,5–6,5 og en osmolalitet på 260–340 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

LOQTORZI, i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin, er indisert som førstelinjebehandling hos voksne pasienter med nasofaryngealt karsinom som er tilbakevendende, ikke egnet for kirurgi eller strålebehandling, eller metastatisk.

LOQTORZI, i kombinasjon med cisplatin og paklitaksel, er indisert som førstelinjebehandling hos voksne pasienter med øsofagus plateepitelkarsinom som er fremskreden og ikke opererbart, tilbakevendende eller metastatisk.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og overvåkes av leger med erfaring i behandling av kreft.

Dosering

Det anbefalte doseringsregimet for LOQTORZI er 240 mg hver 3. uke (Q3W). Første infusjon gis som en intravenøs infusjon over 60 minutter. Dersom ingen signifikante infusjonsrelaterte reaksjoner oppsto under den første infusjonen, kan de påfølgende infusjonene administreres over 30 minutter.

Behandlingen bør fortsette inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller opptil en maksimal varighet på 24 måneder.

Dosejusteringer

Anbefalte justeringer for å håndtere bivirkninger er gitt i tabell 1.

Se preparatomtalen (SPC) for andre legemidler for bruk i kombinasjon med LOQTORZI.

Tabell 1: Anbefalte behandlingsjusteringer med LOQTORZI

Bivirkninger	Alvorlighetsgrad ¹	Behandlingsjustering
Immunrelaterte bivirkninger		
Pneumonitt	Grad 2	Hold tilbake ²
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent
Diaré/kolitt	Grad 2 eller 3	Hold tilbake ²
	Grad 4	Seponer permanent
Hepatitt	Aspartataminotransferase (ASAT)/ alanin aminotransferase (ALAT) øker til mer enn 3 og opp til 5 ganger øvre normalgrense (ULN) eller total bilirubin øker til mer enn 1,5 og opp til 3 ganger ULN	Hold tilbake ²
	ASAT eller ALAT øker til mer enn 5 ganger ULN eller total bilirubin øker til mer enn 3 ganger ULN	Seponer permanent
Endokrinopatii	Grad 2–4 binyrebarksvikt eller hypofysitt	Hold tilbake inntil klinisk stabil på hormonerstatningsterapi ²
	Grad 3 eller 4 hypertyreose eller tyreoiditt	Hold tilbake inntil klinisk stabil med egnet medisinsk behandling
	Grad 3–4 diabetes mellitus	Hold tilbake inntil klinisk stabil på antihyperglykemisk (insulin) behandling
	Grad 1–4 hypertyreose	Behandle med hormonerstatningsterapi uten å seponere toripalimab
Nefritt med renal dysfunksjon	Grad 2–3 økt blodkreatinin	Hold tilbake ²
	Grad 4 økt blodkreatinin	Seponer permanent
Eksfoliative dermatologiske tilstander	Mistenkt Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)	Hold tilbake ²
	Bekreftet SJS, TEN eller DRESS	Seponer permanent
Myokarditt	Grad 2, 3 eller 4	Seponer permanent
Myositt	Grad 2–3	Hold tilbake eller seponer permanent avhengig av alvorlighetsgrad ²
	Grad 4	Seponer permanent

Bivirkninger	Alvorlighetsgrad ¹	Behandlingsjustering
Immunrelaterte bivirkninger		
Andre bivirkninger (inkludert, men ikke begrenset til nevrologisk toksisitet, pankreatitt, iritt, uveitt, immunrelatert cystitt og immunrelatert inflammatorisk artritt)	Grad 2–3	Hold tilbake eller seponer permanent avhengig av type og alvorlighetsgrad ²
	Grad 4	Seponer permanent
Infusjonsrelaterte reaksjoner		
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 1 eller 2	Avbryt eller reduser hastigheten på infusjonen
	Grad 3 eller 4	Avbryt infusjon. Seponer permanent

¹ Basert på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versjon 5.0

² Gjenoppta LOQTORZI hos pasienter med forbedring til grad 0–1 etter nedtrapping av kortikosteroider. Seponer permanent hvis ikke mindre enn grad 1 innen 12 uker etter oppstart av steroider eller manglende mulighet til å redusere prednison til 10 mg per dag eller mindre (eller tilsvarende) innen 12 uker etter oppstart av steroider, eller for endokrinopati som ikke kan stabiliseres klinisk på hormonerstatningsterapi.

Pasientkort

Alle som forskriver LOQTORZI skal informere pasienter om pasientkortet, og forklare hva de skal gjøre dersom de opplever symptomer på immunrelaterte bivirkninger. Legen vil gi pasientkortet til hver pasient.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter som er 65 år eller eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelig med data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon til å kunne gi doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelig med data hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon til å kunne gi doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av LOQTORZI hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

LOQTORZI er kun for intravenøs bruk og skal administreres ved infusjon. Den første infusjonen bør administreres over 60 minutter via en infusjonspumpe gjennom et in-line filter (0,2 mikron eller 0,22 mikron porestørrelse). Dersom ingen infusjonsrelaterte reaksjoner oppsto under den første infusjonen, kan de påfølgende infusjonene administreres over 30 minutter.

Når det administreres samme dag som kjemoterapi, skal LOQTORZI administreres før kjemoterapi gjennom en annen intravenøs linje.

For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navnet og batchnummeret til det administrerte preparatet noteres tydelig.

Immunrelaterte bivirkninger

Immunrelaterte bivirkninger, som kan være alvorlige eller dødelige, kan oppstå hos pasienter behandlet med antistoffer som blokkerer det programmerte celledødsprotein-1 / programmert dødsligand 1 (PD-1/PD-L1)-reaksjonsvei, inkludert toripalimab. Mens immunrelaterte bivirkninger vanligvis oppstår under behandling med PD-1/PD-L1-blokkerende antistoffer, kan symptomene også manifestere seg etter seponering av behandlingen. Immunrelaterte bivirkninger kan forekomme i ethvert organ eller vev, og kan påvirke mer enn ett kroppssystem samtidig. Viktige immunrelaterte bivirkninger oppført i denne delen inkluderer ikke alle mulige alvorlige og dødelige immunrelaterte reaksjoner.

Tidlig identifisering og behandling av immunrelaterte bivirkninger er avgjørende for å sikre sikker bruk av PD-1/PD-L1-blokkerende antistoffer. Pasienter skal overvåkes nøye for symptomer og tegn på immunrelaterte bivirkninger. Klinisk kjemi inkludert leverenzymmer, kreatinin og tyreoidfunksjon skal evalueres ved baseline og med jevne mellomrom under behandlingen. Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger, bør passende oppfølging igangsettes for å utelukke alternative etiologier, inkludert infeksjon. Medisinsk behandling bør settes i gang umiddelbart, inkludert spesialistkonsultasjon etter behov.

Toripalimab skal holdes tilbake eller seponeres permanent avhengig av type og alvorlighetsgrad av bivirkningen (se pkt. 4.2). Hvis behandling med toripalimab skal avbrytes eller seponeres permanent, gis systemisk kortikosteroidbehandling (1 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende) inntil bedring til grad 1 eller mindre. Hvis det er mistanke om myokarditt, initier høydosesteroider (f.eks. metylprednisolon 1 g/dag intravenøst i 3–5 dager). Ved bedring til grad 1 eller mindre, initier nedtrapping av kortikosteroider. Vurder administrering av andre systemiske immunsuppressiva hos pasienter hvis immunrelaterte bivirkninger ikke kontrolleres med kortikosteroidbehandling. Hormonerstatningsterapi for endokrinopati skal settes i gang etter behov.

Behandling med toripalimab kan startes på nytt innen 12 uker etter siste dose toripalimab hvis bivirkningen bedrer seg til grad ≤ 1 og kortikosteroiddosen er redusert til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende per dag.

Behandling med toripalimab må seponeres permanent for enhver grad 3 immunrelatert bivirkning som gjentar seg og for enhver grad 4 immunrelatert bivirkningstoksitet, bortsett fra endokrinopati som kontrolleres med erstatningshormoner (se pkt. 4.2 og 4.8).

Retningslinjer for toksisitetshåndtering for bivirkninger som ikke nødvendigvis krever systemiske steroider (f.eks. endokrinopati og hudreaksjoner) er diskutert nedenfor.

Immunrelatert pneumonitt

Toripalimab kan forårsake immunrelatert pneumonitt (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt. Mistanke om pneumonitt skal bekreftes med røntgenundersøkelse, og andre årsaker utelukkes. Pasienter skal behandles med justert toripalimab-behandling og kortikosteroider, som klinisk indisert (se pkt. 4.2 og instruksjoner for kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor).

Immunrelatert kolitt

Toripalimab kan forårsake immunrelatert kolitt, som kan opptre sammen med diaré (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på kolitt og behandles med justert toripalimab-behandling, anti-diarémidler og kortikosteroider, som klinisk indisert (se pkt. 4.2 og instruksjoner for kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor). Ved tilfeller av kortikosteroid-refraktær kolitt, vurder å gjenta infeksjonbehandling for å utelukke alternative etiologier. Cytomegalovirus (CMV) infeksjon/reaktivering har vært rapportert hos pasienter som har mottatt andre PD-1/PD-L1-blokkerende antistoffer med kortikosteroid-refraktær immun-relatert kolitt.

Hepatotoksisitet og immunrelatert hepatitt

Toripalimab kan forårsake immunrelatert hepatitt (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for endringer i leverfunksjon periodisk og ved behov, basert på klinisk vurdering. Pasienter skal behandles med justert toripalimab-behandling (se pkt. 4.2) og kortikosteroider, som klinisk indisert (se instruksjoner for kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor).

Immunrelaterte endokrinopater

Binyrebarksvikt

Toripalimab kan forårsake primær eller sekundær binyrebarksvikt (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for kliniske tegn og symptomer på binyrebarksvikt. Ved grad 2–4 binyrebarksvikt, skal toripalimab holdes tilbake inntil pasienten er klinisk stabil på fysiologisk hormonerstatningsterapi (se pkt. 4.2).

Hypofysitt

Toripalimab kan forårsake immunrelatert hypofysitt (se pkt. 4.8). Hypofysitt kan være tilstede med akutte symptomer assosiert med masseeffekter som hodepine, fotofobi eller synsfeltdefekter. Hypofysitt kan forårsake hypopituitarisme. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på hypofysitt. Ved grad 2–4 hypofysitt, skal toripalimab holdes tilbake inntil pasienten er klinisk stabil på fysiologisk hormonerstatningsterapi (se pkt. 4.2).

Tyreoideasykdommer

Toripalimab kan forårsake immunrelaterte tyreoideasykdommer (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på tyreoideasykdommer før og periodisk under behandling, og ved behov basert på klinisk vurdering.

Hypotyreose kan behandles med hormonerstatningsterapi uten å seponere toripalimab og uten kortikosteroider (se pkt. 4.2). Tyreoiditt kan oppstå med eller uten samtidig tyreoideadysfunksjon. Tyreoiditt og hypertyreose kan behandles symptomatisk ved for eksempel tyreoideasuppresjon og/eller kortikosteroidbehandling for akutt tyreoiditt. Toripalimab skal holdes tilbake for grad ≥ 3 tyreoiditt eller hypertyreose inntil kontrollert med medisinsk behandling og pasienten er klinisk stabil. Pasienter skal overvåkes for hypotyreose som kan etterfølge hypertyreose eller tyreoiditt. Tyreoideafunksjon og hormonnivåer skal overvåkes for å sikre passende hormonerstatning.

Type 1 diabetes mellitus, som kan opptre med diabetisk ketoacidose

Toripalimab kan forårsake immunrelatert type I diabetes mellitus (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for hyperglykemi eller andre tegn og symptomer på diabetes. Insulinbehandling bør startes for type I diabetes mellitus når klinisk indisert, og toripalimab skal holdes tilbake hos pasienter med grad ≥ 3 hyperglykemi. Behandling med toripalimab kan gjenopptas når diabetes er kontrollert med medisinsk behandling, inkludert insulinbehandling, og pasienten er klinisk stabil (se pkt. 4.2).

Immunrelatert nefritt

Toripalimab kan forårsake immunrelatert nefritt (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for endringer i nyrefunksjonen, og andre årsaker til nedsatt nyrefunksjon skal utelukkes. Toripalimab-behandling skal justeres (se pkt. 4.2) og kortikosteroider startes opp, som klinisk indisert (se instruksjoner for kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor).

Immunrelaterte hudreaksjoner

Toripalimab kan forårsake immunrelatert utslett eller dermatitt (se pkt. 4.8). Eksfoliativ dermatitt, inkludert Stevens-Johnson syndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer, og toksisk epidermal nekrolyse, er rapportert hos pasienter som får PD-1/PD-L1-blokkerende antistoffer. Pasienter skal overvåkes for hudreaksjoner og behandles med justert toripalimab-behandling (se pkt. 4.2) og kortikosteroider, som klinisk indisert (se instruksjoner for kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor).

Immunrelatert myokarditt

Toripalimab kan forårsake immunrelatert myokarditt (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på myokarditt. Hvis det er mistanke om myokarditt, skal høydosesteroider startes umiddelbart, og rask kardiologisk konsultasjon med diagnostisk oppfølging i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer skal startes. Pasienter skal behandles med justert toripalimab-behandling (se pkt. 4.2) og kortikosteroider, som klinisk indisert (se instruksjoner for kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor). Vurder tillegg av immunsuppressiva dersom hendelsen ikke forbedres innen 48 timer etter start av kortikosteroidbehandling.

Immunrelatert myositt

Toripalimab kan forårsake immunrelatert myositt (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på myositt. Ved mistanke om myositt, overvåk seriell aldolase og kreatinkinase, og vurder diagnostisk oppfølging i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer. Pasienter skal behandles med justert toripalimab-behandling (se pkt. 4.2) og kortikosteroider, som klinisk indisert (se instruksjoner for kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor).

Andre immunrelaterte bivirkninger

Ut fra virkningsmekanismen til toripalimab, kan andre potensielle immunrelaterte bivirkninger forekomme. Disse inkluderer potensielt alvorlige hendelser (f.eks. encefalitt, demyeliniserende nevropati [inkludert Guillain Barré syndrom] myastenisk syndrom, sarkoidose, vaskulitt, rabdomyolyse). Klinisk signifikante immunrelaterte bivirkninger rapportert hos færre enn 1 % av pasientene som ble behandlet med toripalimab i kliniske studier inkluderer pankreatitt, irritt, uveitt, immunrelatert inflammatorisk artritt og immunrelatert cystitt. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på immunrelaterte reaksjoner og behandles med justert toripalimab-behandling (se pkt. 4.2) og kortikosteroider, som klinisk indisert (se instruksjoner for kortikosteroidbehandling i pkt. 4.4 ovenfor).

Transplantasjonsrelaterte bivirkninger

Transplantatavstøtning av solide organer er rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med PD-1-hemmere. Behandling med toripalimab kan øke risikoen for avstøtning hos mottakere av transplanterte solide organer. Hos disse pasientene må fordelene av behandling med toripalimab vurderes opp mot risikoen for mulig organavstøtning.

Fatale og andre alvorlige komplikasjoner kan oppstå hos pasienter som gjennomgikk en allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) før eller etter å ha blitt behandlet med et PD-1/PD-L1-blokkerende antistoff. Transplantasjonsrelaterte komplikasjoner inkluderer hyperakutt graft-versus-host-sykdom (GVHD), akutt GVHD, kronisk GVHD, hepatisk venookklusiv sykdom etter redusert intensitetskonjunksjonering og steroidkrevende febrilt syndrom uten identifisert infeksjonsårsak. Disse komplikasjonene kan oppstå til tross for intervensjoner mellom PD-1/PD-L1-blokade og den allogene HSCT. Følg pasienter nøye for bevis på transplantasjonsrelaterte komplikasjoner, og foreta intervensjon raskt. Vurder fordeler kontra risiko ved behandling med et PD-1/PD-L1-blokkerende antistoff før eller etter en allogen HSCT.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Toripalimab kan forårsake alvorlig og potensielt livstruende infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner. Pasienter skal behandles med justert toripalimab-behandling og støttende behandling, som klinisk indisert (se pkt. 4.2). Premedisinering med antipyretika og antihistaminer for å redusere risikoen for påfølgende infusjonsreaksjoner kan vurderes hos pasienter med infusjonsrelaterte reaksjoner.

Pasienter ekskludert fra kliniske studier

Pasienter med aktive infeksjoner (aktiv tuberkulose eller hepatitt B eller C eller HIV-infeksjon), en immunkompromittert tilstand (systemiske kortikosteroider > 10 mg daglige prednisonekvivalenter innen 2 uker etter randomisering), aktive, systemiske autoimmune sykdommer (bortsett fra kontrollert hypotyreose eller diabetes mellitus), aktive eller ubehandlede metastaser i sentralnervesystemet, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ytelsesstatus (PS) ≥ 2 eller en historie med interstitiell lungesykdom var ikke kvalifisert for registrering i kliniske studier av toripalimab. Det er begrenset informasjon hos pasienter med alvorlig nyre- eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Grunnet mangel på data skal toripalimab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter en nøye vurdering av nytte/risiko-balansen for pasienten.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per doseenheter, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Ettersom toripalimab utskilles fra sirkulasjonen via katabolisme, er det ikke forventet noen metabolske legemiddel-legemiddel-interaksjoner. Toripalimab er ikke et substrat for cytokrom P450 eller aktive substanstransportere. Toripalimab er ikke et cytokin og er sannsynligvis ikke er cytokinmodulator. I tillegg er det ikke forventet noen farmakokinetisk (PK) interaksjon mellom toripalimab og småmolekylære aktive substanser. Det foreligger ingen bevis på interaksjon mediert av ikke-spesifikk clearance av lysosymdegradering for antistoffer.

Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva før oppstart av toripalimab skal unngås på grunn av deres potensielle interferens med toripalimabs farmakodynamiske aktivitet og effekt. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva kan imidlertid brukes etter oppstart av toripalimab for å behandle immunrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4). Kortikosteroider kan også brukes som premedisinering når toripalimab brukes i kombinasjon med kjemoterapi, som antiemetisk profylakse og/eller for å lindre kjemoterapirelaterte bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling med toripalimab og i minst fire uker etter siste dose av toripalimab.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av toripalimab hos gravide kvinner. Det er ikke utført dyrestudier med toripalimab. Dyrestudier har imidlertid vist at hemming av PD-1/PD-L1-banen kan føre til økt risiko for immunrelatert avstøtning av fosteret i utvikling og føre til fosterdød (se pkt. 5.3). Humant immunglobulin G4 (IgG4) er kjent for å passere placentabarrieren. Toripalimab kan derfor potensielt overføres fra mor til foster i utvikling. Toripalimab skal ikke brukes under graviditet eller hos kvinner i fertil alder som ikke benytter sikker prevensjon med mindre klinisk nytteverdi oppveier den potensielle risikoen.

Amming

Det er ukjent om toripalimab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er kjent at antistoffer (inkludert IgG4) skilles ut i morsmelk; en risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med toripalimab skal avsluttes/avstås fra.

Hvis en kvinne velger å la seg behandle med toripalimab, skal hun instrueres om å ikke amme mens hun mottar toripalimab og i minst fire uker etter siste dose av toripalimab.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å evaluere effekten av toripalimab på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Toripalimab har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er rapportert om svimmelhet og fatigue hos enkelte pasienter etter administrering av toripalimab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Toripalimab i kombinasjon med kjemoterapi som inneholder platina (se pkt. 4.2)

Sikkerheten av toripalimab i kombinasjon med kjemoterapi som inneholder platina er evaluert hos 403 pasienter med NPC eller øsofagealt skvamøst cellekarsinom (OSCC) som mottok 240 mg toripalimab hver tredje uke i JUPITER-02 eller JUPITER-06. Median behandlingsvarighet hos disse pasientene var 6,5 måneder (intervall 1 dag–2,1 år). Frekvensene inkludert nedenfor og i tabell 2 er basert på alle rapporterte bivirkninger, uavhengig av utrederens vurdering av årsakssammenheng. I denne pasientpopulasjonen var de hyppigste bivirkningene anemi (44,9 %), leukopeni (41,7 %), nøytropeni (39,0 %), trombocytopeni (30,3 %), kvalme (29,8 %), oppkast (27,3 %), redusert appetitt (23,8 %), utslett (23,8 %), fatigue (23,6 %), unormal leverfunksjonsprøve (22,3 %), hypotyreose (18,4 %), forstoppelse (16,6 %), nevropati (15,1 %), kolitt (14,1 %), pyreksi (13,6 %), hoste (11,4 %), pruritus (11,4 %), redusert kreatinin-nyreclearance (11,2 %) og hyponatremi (10,2 %). Forekomst av grad 3–5 bivirkninger hos pasienter med NPC var 81,5 % for kombinasjonsbehandling med toripalimab og 83,9 % for kjemoterapi alene. Hos pasienter med OSCC var forekomsten 24,9 % for kombinasjonsbehandling med toripalimab og 13,6 % for kjemoterapi alene.

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger observert i kliniske studier med toripalimab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi er listet opp i tabell 2. Bivirkninger er presentert etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert i rekkefølge etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 inkluderer bare behandlingsrelaterte legemiddelbivirkninger. Bivirkningsfrekvensene fra kliniske studier er basert på bivirkningsfrekvenser av alle årsaker, der en andel av hendelsene for en bivirkning kan ha andre årsaker enn legemidlet. Det kan være for eksempel sykdommen, andre legemidler eller ikke-relaterte årsaker. Bivirkninger rapportert i kliniske studier er presentert etter organklassesystem og frekvens.

Sikkerhetsdatene er basert på 1 514 pasienter eksponert for toripalimab (hvorav 1 100 pasienter ble eksponert for toripalimab monoterapi og 514 pasienter i kombinasjon med kjemoterapi) med en gjennomsnittlig (område 0,03 måneder til 35,9 måneder) eksponeringsvarighet for toripalimab på 7,0 måneder og en median eksponeringsvarighet på 3,7 måneder (interkvartil område 8,7 måneder) i 15 fase 1, 2 eller 3 kliniske studier. Se pkt. 5.1 for informasjon om demografien og baseline-karakteristikkene til deltakerne i de kliniske hovedstudiene.

Når toripalimab administreres i kombinasjon med kjemoterapi, henvis til SPCen for de respektive komponentene for kombinasjonsbehandling for oppstart av behandling.

Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter behandlet med toripalimab

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	infeksjon i øvre luftvei

Vanlige	lungebetennelse, urinveisinfeksjon, infeksjon (ikke spesifisert av sted eller patogen), øreinfeksjoner ¹ , tann- og orale bløtvevsinfeksjoner ² , herpes simplex-/herpes zosterinfeksjon
Mindre vanlige	konjunktivitt, gingivitt, hud- og underhudsinfeksjoner ³ , hudinfeksjoner, bakteriem, tåinfeksjon, paronyki/dermatofytose av negler, osteomyelitt, lungetuberkulose
Sjeldne	divertikulitt, reaktivering av hepatitt B, muskelabscess, urosepsis
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	
Vanlige	tumorsmerte
Mindre vanlige	tumorblødning, tumorruptur
Sjeldne	myelodysplastisk syndrom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	anemi, leukopeni, nøtrogeni, trombocytopeni
Vanlige	leukocytose, nøtrogeni, lymfopeni
Mindre vanlige	koagulaopati, benmargssvikt, myelosuppresjon
Sjeldne	eosinofili, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	hypersensitivitet/serumsyke
Endokrine sykdommer	
Svært vanlige	hypotyreose
Vanlige	hypertyreose
Mindre vanlige	tyreoiditt, binyrebarksvikt/nedsatt kortisol, tyreoidaleidelse (unntatt hypotyreose og hypertyreose), hypofysitt/empty sella-syndrom
Sjeldne	hyperparatyreoidisme, hypopituitarisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	nedsatt appetitt, hyponatremi, vektnedgang, hypoproteinemi, hyperglykemi, hypokalemi, hyperurikemi/gikt
Vanlige	hypokloremi, hypomagnesemi, hypokalsemi, hypofosfatemi, hyperkalemi, hyperkalsemi, hypoglykemi, dehydrering
Mindre vanlige	elektrolyttubalanse, hyperfosfatemi, hypernatremi, syrebaseforstyrrelse ⁴ , diabetes mellitus, feilernæring, hypovolemi
Sjeldne	hypolipidemi
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	hypersomni/insomni
Mindre vanlige	depresjon/dysfori, angst
Sjeldne	mentale lidelser, tics
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	neuropati ⁵
Vanlige	svimmelhet, hodepine, neurotoksisitet, dysguesi
Mindre vanlige	somnolens, synkope, encefalopati, epilepsi, tremor, hukommelsessvikt, dysartri, nevrologisk sykdom, taleforstyrrelse
Sjeldne	oppmerksomhetsforstyrrelse, intrakraniell blødning, paraplegi
Øyesykdommer	
Vanlige	uklart syn
Mindre vanlige	øyeinflammasjon ⁶ , øyebevegelsesforstyrrelse, papilleødem
Sjeldne	blefarokalasi, glaukomatosyklitiske kriser, hypermetropi, retinal blødning
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige	øresykdommer ⁷
Mindre vanlige	vertigo, døvhhet

Hjertesykdommer	
Svært vanlige	arrytmi ⁸
Mindre vanlige	perikardiell effusjon, hjertesvikt/hjertedysfunksjon, myokarditt/immunmediert myokarditt, myokardskade/myokardiskemi, ubehag i hjertet
Sjeldne	aortaklaffsykdom, hjertelidelse
Karsykdommer	
Vanlige	hypertensjon, hypotensjon/ortostatisk hypotensjon, embolisme og trombose
Mindre vanlige	flebitt
Sjeldne	aortaaneurisme, rødmning
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	hoste
Vanlige	dyspné, pneumonitt/immunmediert lungesykdom/interstitiell lungesykdom, lidelser i øvre luftvei ⁹ , hemoptyse, epistakse, pleural effusjon, hikke, dysfoni, allergisk rhinitt
Mindre vanlige	nasal tetthet, respirasjonssvikt, bronkospasme, sinussykdom, pneumoni aspirasjon, økt sputum, trakeoøsofageal fistel
Sjeldne	hydrothorax, pleuritt, fortykning av stemmebåndet
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	kvalme/dyspepsi/eruktasjon, brekninger, forstoppelse/dyschezi, kolitt/diaré, abdominalsmerter
Vanlige	stomatitt, abdominal distensjon/flatulens, munntørrehet, dysfagi, tannpine, gastrointestinal blødning, gastroøsofageal reflukssykdom/hyperklorhydri
Mindre vanlige	intestinal obstruksjon/subileus, gastritt, gastroenteritt, øsofageal obstruksjon, pankreatitt, proktalgi, gastrisk lidelse, magesår, gastrointestinal sykdom, gastrisk dilatasjon, gastrisk fistel, oral hypoestesi
Sjeldne	fekalom, øsofagealt sår, pankreassykdom, pneumatosis intestinalis, hoven tunge, misfarget tunge
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært vanlige	hyperbilirubinemi/ikterus
Vanlige	økning i gallesyrerhepatitt ¹⁰ , forhøyede totale gallesyrer
Mindre vanlige	hepatisk smerte, kolecystitt, hepatisk steatose
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	utslett ¹¹ , pruritus
Vanlige	alopesi, vitiligo, pigmentforstyrrelse
Mindre vanlige	nattesvette, hudlidelser, hudeksfoliering, hyperhidrose, tørr hud, hudsår, hårfargeforandringer, psoriasis, fotosensitivitetsreaksjon, hudhyperpigmentering
Sjeldne	dermatomyositt, leukoderma, neurodermatitt, onykomadese, hudsmarter, pannikulitt, pemfigus, senil purpura, telangiectasi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	muskel-skjelettsmerter
Vanlige	muskelsvakhet, leddgikt/reduert bevegelse i ledd/periartritt
Mindre vanlige	muskelpasmer, intervertebral skiveprolaps, myositt
Sjeldne	kul på arm eller ben
Sykdommer i nyre og urinveier	
Svært vanlige	proteinuri, hematuri
Vanlige	renal skade/nefropati
Mindre vanlige	pollakiuri, hydronefroze, pyelocaliectasis, ureterisk dilatasjon
Sjeldne	ikke-infeksiøs cystitt, hydroureter, immunmediert nyrelidelse
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	benign prostatahyperplasi, brystsmarter, genitalødem, skrotalt ødem

Sjeldne	hypomenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, uregelmessig menstruasjon, prostataforkalkning, vulvovaginal inflammasjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	fatigue, pyreksi, smerter ¹²
Vanlige	ødem, influensalignende sykdom, ansiktsødem, frysninger, øyelidelser ¹³
Mindre vanlige	ansiktssmerter, hevelse, temperaturintoleranse, tørste
Sjeldne	reaksjoner på administrasjonsstedet, hyperplasi, smerte relatert til medisinsk utstyr, sekretutslipp
Undersøkelser	
Svært vanlige	unormal leverfunksjonstest, unormal tyreoidfunksjonstest, økte eller reduserte lipider, unormal urinanalyse ¹⁴
Vanlige	reduisert nyreclearance av kreatinin, redusert kreatinfosfokinase i blodet/økt kreatinfosfokinase i blodet, økt laktatdehydrogenase i blodet, økt amylase, unormalt antall lymfocytter/unormalt antall monocytter, økt alkalisk fosfatase i blod, økt urea i blod, økt vekt, økt lipase, unormalt elektrokardiogram, økt C-reaktivt protein, okkult blod-positiv, unormal hjernteundersøkelse ¹⁵
Mindre vanlige	økt antall blodplater, anti-thyroidantistoff-positiv, unormalt antall eosinofile, økt prolaktin i blodet, redusert testosteron i blodet, økt follikkelstimulerende hormon i blodet, økt luteiniserende hormon i blodet, redusert urinproduksjon
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Mindre vanlige	infusjonsrelatert reaksjon, kontusjon/muskelskade, ribbeinsbrudd

Følgende termer representerer en gruppe relaterte hendelser som beskriver en medisinsk tilstand fremfor for en enkelt hendelse.

¹Øreinfeksjoner inkluderer mastoiditt, myringitt og otitis media

²Dentale og orale bløtvevsinfeksjoner inkluderer oral candidiasis, perikoronitt og periodontitt.

³Hud- og underhudsinfeksjoner inkluderer cellulitt, follikulitt og subkutan abscess.

⁴Syrebaseforstyrrelse inkluderer metabolsk acidose, metabolsk alkalose og metabolsk forstyrrelse.

⁵Nevropati inkluderer anestesi, anosmi, formikasjon, hypoestesi, Lhermittes tegn, nerveskade, perifer nevropati, parestesi, parosmi, perifer motorisk nevropati, perifer sensorisk nevropati, peroneusparese, tungeparalyse, VI. nerveparalyse, VI. nerveskade og stemmebåndsparese.

⁶Øyebetennelse inkluderer øyebetennelse, iritt, keratitt og uveitt.

⁷Ørelidelse inkluderer øresmerter, sykdom i eustachis rør, hypoakusis, mellomørebetennelse, otorré og tinnitus.

⁸Basert på et standard spørreskjema inkludert bradyarytmier og takyarytmier.

⁹Sykdommer i øvre luftveier inkluderer katarr, tørr hals, larynxødem, larynxmerter, neseobstruksjon, rhinalgi, rhinoré og halsirritasjon.

¹⁰Hepatitt inkluderer legemiddelindusert leverskade, leversvikt, unormal leverfunksjon og immunmediert hepatitt.

¹¹Utslett inkluderer dermatitt, akneiform dermatitt, allergisk dermatitt, legemiddelutslett, eksem, erytem, erythema multiforme, hånddermatitt, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, papuler, utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, pustulært utslett, vesikulært utslett, hudplakk og urtikaria.

¹²Smerter inkluderer ubehag i brystet, brystmerter, øyesmerter, lymfeknutesmerter, ikke-kardiale brystmerter og smerte.

¹³Øyelidelser inkluderer katarakt, diplopi, tørre øyne, øyekløe og hevelse i øynene.

¹⁴Unormalheter fra urinanalyse inkluderer tilstedeværelse av bilirubin, krystaller og glukose i urin, økt urea i urin, avstøtninger i urin, tilstedeværelse av avstøtninger og sediment i urin, økt bilirubin i urin, tilstedeværelse av ketonlegemer i urin, økt urobilinogen i urin og hvite blodlegemer i urin-positiv.

¹⁵Unormal hjernteundersøkelse inkluderer økt kreatinfosfokinase MB i blod, økt natriuretisk peptid i hjernen og økt troponin.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Data for følgende immunrelaterte bivirkninger er basert på 403 pasienter som mottok toripalimab ved en dose på 240 mg Q3W i kombinasjon med platina og gemcitabin kjemoterapi (n=146) eller i kombinasjon med cisplatin og paklitaksel (n=257). Retningslinjene for behandling av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.2 og 4.4.

Immunrelaterte bivirkninger (se pkt: 4.4)

Immunrelatert pneumonitt

Immunrelatert pneumonitt forekom hos 3,2 % (13/403) av pasientene som mottok toripalimab i JUPITER-02 and JUPITER-06, inkludert 2 (0,5 %) grad 3 og 7 (1,7 %) grad 2 bivirkninger. Median tid til utbrudd av pneumonitt var 5,4 måneder (spredning 1,3 til 16,6 måneder). Median varighet var 2,8 måneder (spredning 0,8 til 20,9 måneder). Kortikosteroider ble administrert til 69,2 % (9/13) av pasientene. Permanent seponering forekom hos 3 (0,7 %) og midlertidig seponering av toripalimab forekom hos 5 (1,2 %) pasienter. Immunrelatert pneumonitt forsvant hos 31,0% (4/13) av pasientene.

Immunrelatert kolitt

Immunrelatert kolitt forekom hos 0,7 % (3/403) av pasientene som mottok toripalimab i JUPITER-02 and JUPITER-06, inkludert 2 (0,5 %) grad 3 og 1 (0,2 %) grad 2 bivirkninger. Median tid til utbrudd av kolitt var 3,7 måneder (spredning 1,5 til 5,1 måneder). Median varighet var 1,3 måneder (spredning 1,3 til 1,3 måneder). Kortikosteroider ble administrert til 66,7 % (2/3) av disse pasientene. Permanent seponering forekom hos 2 (0,5 %) pasienter og midlertidig seponering av toripalimab forekom hos 1 (0,2 %) pasient. Immunrelatert kolitt forsvant hos 33 % (1/3) av disse pasientene.

Hepatotoksisitet og immunrelatert hepatitt

Immunrelatert hepatitt forekom hos 2,0 % (8/403) av pasientene som mottok toripalimab i JUPITER-02 and JUPITER-06, inkludert 2 (0,5 %) grad 4, 5 (1,2 %) grad 3 og 1 (0,2 %) grad 2 bivirkninger. Median tid til utbrudd av hepatitt var 4,0 måneder (spredning 0,7 til 22,7 måneder). Median varighet var 0,6 måneder (spredning 0,4 til 3,2 måneder). Kortikosteroider ble administrert til 7 % av de 8 (87,5 %) pasientene. Permanent seponering forekom hos 5 (1,2 %) og midlertidig seponering av toripalimab forekom hos 2 (0,5 %) pasienter. Immunrelatert hepatitt forsvant hos 87,5 % (7/8) av disse pasientene.

Immunrelaterte endokrinopati

Immunrelatert binyrebarksvikt forekom hos 0,2 % (1/403) av pasientene som mottok toripalimab i JUPITER-02 and JUPITER-06, inkludert 1 (0,2 %) grad 3 bivirkninger. Median tid til utbrudd av bivirkningen var 2,0 måneder. Kortikosteroider ble administrert til denne pasienten. Toripalimab ble permanent seponert.

Tyreoiditt forekom hos 2,0 % (8/403) av pasientene som mottok toripalimab i JUPITER-02 and JUPITER-06, inkludert 4 grad 2 (1,0 %) og 4 grad 1 (1,0 %) bivirkninger. Median tid til utbrudd av tyreoiditt var 5,9 måneder (spredning 0,7 til 13,5 måneder). Median varighet var 11,7 måneder (spredning 7,4 til 17,8 måneder). Kortikosteroider var påkrevd hos 1/8 (12,5 %) av pasientene og hormonerstatningsterapi hos 5/8 (62,5 %). Permanent seponering forekom hos 1/403 (0,2 %) og avbrudd i dosering forekom hos 1/403 (0,2 %) pasienter. Tyreoiditt forsvant hos 12,5 % (1/8) av disse pasientene.

Hos pasienter som mottok toripalimab i JUPITER-02 and JUPITER-06, forekom hypertyreose hos 2,0 % (8/403) av pasientene, alle var grad 1 bivirkninger. Median tid til utbrudd av hypertyreose var 6,5 måneder (spredning 1,5 til 12,5 måneder). Median varighet var 1,4 måneder (spredning 0,7 til 3,7 måneder).

Hypotyreose forekom hos 17,1 % (69/403) av pasientene som mottok toripalimab i JUPITER-02 and JUPITER-06, med 46 grad 2 (11,4%) and 23 grad 1 (5,7%) bivirkninger. Median tid til utbrudd av hypotyreose var 5,9 måneder (spredning 1,2 til 20,7 måneder). Median varighet var 3,2 måneder (spredning 0,4 til 30,6 måneder). Tyreoidea-hormonerstatningsterapi var påkrevd hos 72,5 % (50/69) av pasientene. Kortikosteroider ble administrert til 1/69 % (1,4 %) pasienter. Permanent seponering forekom ikke, men 1,2 % (5/403) av disse pasientene avbrøt toripalimab.

Hos pasienter som mottok toripalimab i JUPITER-02 and JUPITER-06, forekom diabetes mellitus hos 0,2 % (1/403) av pasientene, inkludert 1 (0,2 %) grad 3 og ingen grad 2 bivirkninger. Median tid til utbrudd av diabetes mellitus var 0,7 måneder. Pasienten fikk ikke kortikosteroider, men ble behandlet med insulin. Pasienten seponerte ikke toripalimab, verken permanent eller midlertidig.

Hos pasienter som mottok toripalimab i JUPITER-02 and JUPITER-06, forekom hypofysitt hos 0,2 % (1/403) av pasientene med 1 (0,2 %) grad 2 bivirkning. Tid til utbrudd av hypofysitt var 23,7 måneder. Kortikosteroider ble administrert, og pasienten seponerte ikke toripalimab permanent eller avbrøt doseringen.

Immunrelaterte hudreaksjoner

Immunrelaterte hudreaksjoner forekom hos 9,4 % (38/403) av pasientene som mottok toripalimab i JUPITER-02 and JUPITER-06, inkludert 12 grad 3 (3,0 %) og 8 grad 2 (2,0 %) bivirkninger. Median tid til utbrudd av immunrelaterte hudreaksjoner var 1,0 måneder (spredning 0,1 til 23,1 måneder). Median varighet var 1,2 måneder (spredning 0,1 til 13,1 måneder). Systemiske kortikosteroider var påkrevd hos 18,4 % (7/38) av pasientene med immunrelaterte hudreaksjoner. Immunrelaterte hudreaksjoner førte til permanent seponering av eller avbrudd i toripalimab hos 1,5 % (6) av pasientene. Immunrelaterte hudreaksjoner forsvant hos 73,7 % (28/38) av disse pasientene.

Immunrelatert myokarditt

Immunrelatert myokarditt forekom hos 0,7 % (3/403) av pasientene som mottok toripalimab i JUPITER-02 and JUPITER-06, inkludert 2 (0,5 %) grad 4 og 1 (0,2 %) grad 3 bivirkninger. Median tid til utbrudd av immunrelatert myokarditt var 1,7 måneder (spredning 1,4 til 4,1 måneder). Median varighet var 1,3 måneder (spredning 1,0 til 1,6 måneder). Alle tre pasientene med immunrelatert myokarditt fikk kortikosteroider. To pasienter seponerte toripalimab permanent og ingen pasienter avbrøt doseringen. Immunrelatert myokarditt forsvant hos 33,3 % (1/3) av disse pasientene.

Immunrelatert myositt

Immunrelatert myositt forekom hos 0,5 % (2/403) av pasientene som mottok toripalimab i JUPITER-02 and JUPITER-06, inkludert 2 (0,5 %) grad 3, og ingen grad 2 bivirkninger. Median tid til utbrudd av immunrelatert myositt var 2,5 måneder (spredning 1,2 til 3,9 måneder). De to pasientene med immunrelatert myositt mottok kortikosteroider, og begge seponerte toripalimab permanent.

Immunrelatert nefritt

Immunrelatert nefritt forekom hos 0,2 % (1/403) av pasientene som mottok toripalimab i JUPITER-02 and JUPITER-06. Tid til utbrudd av immunrelatert nefritt var 18,2 måneder og varigheten var 3,3 måneder. Pasienten med immunrelatert nefritt (grad 4) hadde behov for systemiske kortikosteroider og nefritten medførte seponering av toripalimab. Nefritt forsvant hos denne pasienten.

Andre immunrelaterte bivirkninger

Immunrelatert cystitt forekom hos 0,5 % (2/403) av pasientene som mottok toripalimab i JUPITER-02 and JUPITER-06, inkludert 1 grad 3 (0,2 %) og 1 grad 1 (0,2 %) bivirkninger. Median tid til utbrudd av immunrelatert cystitt var 5,0 måneder (spredning 3,4 til 6,6 måneder). Kortikosteroidbehandling var påkrevet hos den ene pasienten med grad 3 cystitt som også seponerte toripalimab permanent. Den andre pasienten avbrøt ikke doseringen. Immunrelatert cystitt forsvant hos den ene pasienten med grad 3 cystitt som mottok kortikosteroidbehandling.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Av de 403 pasientene som mottok toripalimab i kombinasjon med kjemoterapi inneholdende platina i JUPITER-02 eller JUPITER-06, forekom infusjonsrelaterte reaksjoner hos 11 pasienter (2,7 %), inkludert grad 4 (0,2 %), grad 3 (0,2 %) og grad 2 (0,5 %) bivirkninger.

Alt i alt forekom infusjonsrelaterte reaksjoner hos 28 (1,8 %) av 1514 pasienter behandlet med toripalimab, inkludert grad 4 (0,07 %) og grad 3 (0,13 %) reaksjoner. Infusjonsrelaterte reaksjoner medførte permanent seponering av toripalimab hos 3 (0,2 %) pasienter. Vanlige symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner inkluderer feber, frysninger, utslett, pruritus, kvalme og hypotensjon.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det potensial for immunogenisitet. Hos pasienter som mottok toripalimab, ble det detektert behandlingsoppstående antistoffer mot toripalimab hos 8,7 % (128/1479) av de evaluerbare pasientene som ble testet. Det var ingen bevis for noen klinisk relevant effekt av

anti-toripalimab antistoffutvikling på dets farmakokinetikk. På tvers av alle studiene var mediantiden til debut av anti-legemiddel-antistoff (ADA) 46 dager (fra 14 til 506 dager). Det er utilstrekkelig antall pasienter til å vurdere virkningen av ADA på effekten på en adekvat måte.

Eldre

Av de 403 pasientene som i kliniske studier ble behandlet med toripalimab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi, var 73,2 % (295/403) yngre enn 65 år og 26,8 % (108/403) 65 år eller eldre.

Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet mellom pasienter ≥ 65 år og yngre pasienter som mottok toripalimab.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, ATC-kode: L01FF13

Virkningsmekanisme

Toripalimab er et humanisert IgG4 monoklonalt antistoff som binder seg til PD-1-reseptoren og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2, noe som frigjør PD-1-vei-mediert hemming av immunresponsen, inkludert antitumor-immunresponsen. Binding av PD-1-liganden, PD-L1 og PD-L2, til PD-1-reseptoren som finnes på T-celler, hemmer T-celleproliferasjon, cytokinproduksjon og cytotoxisk aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Nasofaryngealt karsinom

Effekten av toripalimab i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin ble undersøkt i JUPITER-02, en randomisert, multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 289 pasienter med metastatisk eller tilbakevendende, lokalt avansert nasofaryngealt karsinom (NPC) som ikke var mottakelig for kurativ behandling og som ikke hadde fått tidligere systemisk kjemoterapi for tilbakevendende eller metastatisk sykdom. Pasienter med tilbakevendende NPC etter behandling med kurativ hensikt måtte ha et intervall på minst seks måneder mellom siste dose strålebehandling eller kjemoterapi og tilbakefall. Pasienter med autoimmun sykdom, annet enn stabil hypotyreose eller type I-diabetes, og pasienter som krevde systemisk immunsuppresjon var ikke kvalifisert.

Randomisering ble stratifisert i henhold til ECOG PS (0 versus 1) og sykdomsstadium (residiverende versus metastatisk) ved studiestart. Pasientene ble randomisert (1:1) for å motta en av følgende behandlinger:

- Toripalimab 240 mg intravenøst på dag 1 i kombinasjon med cisplatin 80 mg/m² på dag 1 og gemcitabin 1 000 mg/m² på dag 1 og 8 hver 3. uke i opptil seks sykluser, etterfulgt av toripalimab 240 mg én gang hver 3. uke eller

- placebo intravenøst på dag 1 i kombinasjon med cisplatin 80 mg/m² på dag 1 og gemcitabin 1 000 mg/m² på dag 1 og 8 hver 3. uke i opptil seks sykluser, etterfulgt av placebo én gang hver 3. uke.

Behandling med toripalimab eller placebo fortsatte inntil sykdomsprogresjon per respons-evalueringskriterier i solide svulster (RECIST) v1.1 (med unntaket angitt nedenfor), uakseptabel toksisitet, eller maksimalt 2 år. Administrering av toripalimab var tillatt utover radiografisk progresjon hvis utreder vurderte at pasienten opplevde fordeler. Tumorvurderinger ble utført hver sjettede uke de første tolv månedene og deretter hver niende uke. Det viktigste effektmålet var Blinded Independent Review Committee (BIRC)-vurdert progresjonsfri overlevelse (PFS) i henhold til RECIST v1.1.

Studiepopulasjonskarakteristikkene var: median alder på 48 år (område: 19 til 72), 4,8 % med alder 65 eller eldre, 83 % menn, 100 % asiatiske og ECOG PS på 0 (57 %) eller 1 (43 %). Omtrent 86 % av studiepopulasjonen hadde metastatisk sykdom ved randomisering, med histologiske subtyper av NPC inkludert 98 % ikke-keratiniserende, 1 % keratiniserende skvamøst cellekarsinom og 1 % uklassifisert NPC/annet. Majoriteten (63 %) av pasientene hadde serum-Epstein-Barr-virus (EBV) titre ≥ 2000 U/ml.

Studien viste statistisk signifikante forbedringer i BIRC-vurdert PFS og OS for pasienter randomisert til toripalimab i kombinasjon med cisplatin/gemcitabin sammenliknet med cisplatin og gemcitabin med placebo.

Effektresultater er oppsummert i tabell 3, figur 1 og figur 2 nedenfor.

Tabell 3: Effektresultater fra JUPITER-02

Endepunkter ¹	Toripalimab + cisplatin/ gemcitabin N = 146	Placebo + cisplatin/ gemcitabin N = 143
BIRC-vurdert progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Antall PFS-hendelser (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
Median PFS, måneder (95 % KI)	21,4 (11,7, NE)	8,2 (7,0, 9,8)
Hazard ratio (95 % KI) ²	0,52 (0,37, 0,73)	
Nominell p-verdi ³	< 0,0001	
Total overlevelse (OS)		
Antall dødsfall (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Median OS, i måneder (95 % KI)	NE (38,7, NE)	33,7 (27,0, 44,2)
Hazard ratio (95 % KI) ²	0,63 (0,45, 0,89)	
p-verdi ³	0,0083	

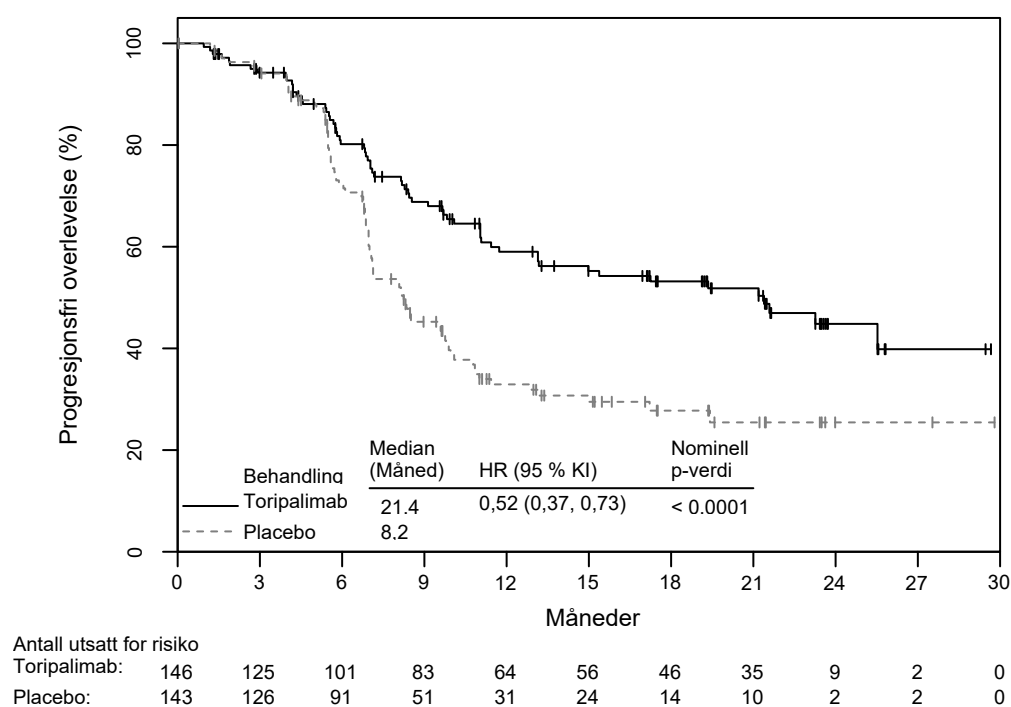
¹Den endelige PFS-analysen var basert på data med skjæringsdato 08. jun. 2021 og den endelige OS-analysen var basert på data med skjæringsdato 18. nov. 2022.

²Hazard ratio og dets konfidensintervall ble beregnet ved hjelp av en stratifisert Cox proporsjonal-hazardmodell.

³Tosidig p-verdi, basert på stratifisert log-rank test.

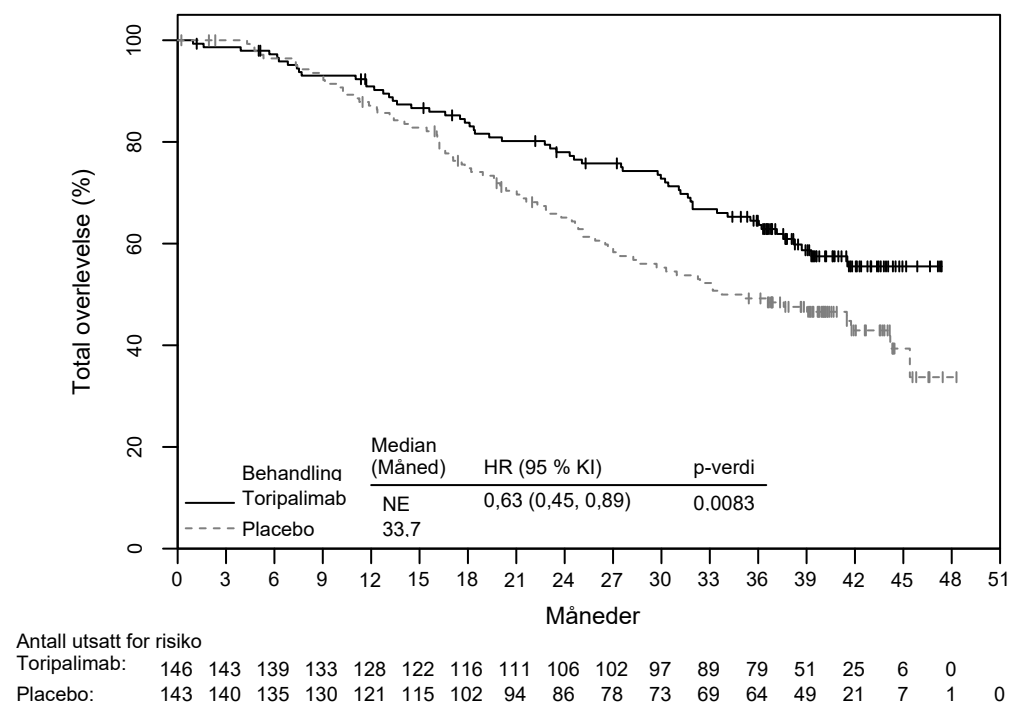
BIRC = blindet uavhengig revisjonskomité; KI = konfidensintervall; NE = Ikke estimerbar

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for BIRC-vurderte PFS i JUPITER-02



dataskjæringsdato: 08. jun. 2021

Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse i JUPITER-02



dataskjæringsdato: 18. nov 2022

I utforskende subgruppeanalyser av PFS og OS virket omfanget av behandlingseffektene like på tvers av pasientundergrupper basert på PD-L1-ekspresjon eller EBV-titere.

Eldre populasjon

En minoritet av pasientene (4,8 %, 14/289) var ≥ 65 år. Dataene er for begrensede til å trekke konklusjoner om denne populasjonen.

Øsofagealt skvamøst cellekarsinom

Effekten av toripalimab i kombinasjon med paklitaksel og cisplatin ble undersøkt i JUPITER-06, en randomisert, multisenter, enkeltregion, dobbeltblind, placebokontrollert studie på 514 pasienter med metastatisk eller tilbakevendende, lokalt avansert øsofagealt skvamøst cellekarsinom (OSCC) som ikke hadde fått tidligere systemisk kjemoterapi for tilbakevendende eller metastatisk sykdom. Pasienter med tilbakevendende OSCC etter behandling med kurativ hensikt måtte ha et intervall på minst seks måneder mellom siste dose av adjuvant, neoadjuvant kjemoterapi, stråling eller kjemoradioterapi og tilbakefall, eller minst tolv måneder mellom siste dose av adjuvant kjemoterapi/kjemoradioterapi med paklitaksel og cisplatin. Pasienter med autoimmun sykdom, annet enn stabil hypotyreose eller type I-diabetes, og pasienter som krevde systemisk immunsuppresjon var ikke kvalifisert.

Randomisering ble stratifisert i henhold til ECOG PS (0 versus 1) og tidligere strålingsbehandling (ja versus nei). Pasientene ble randomisert (1:1) for å motta en av følgende behandlinger:

- toripalimab 240 mg intravenøst i kombinasjon med paklitaksel 175 mg/m² intravenøst og cisplatin 75 mg/m² intravenøst på dag 1 og hver 3. uke i fire til seks sykluser, etterfulgt av toripalimab 240 mg én gang hver 3. uke eller
- Placebo intravenøst i kombinasjon med paklitaksel 175 mg/m² intravenøst og cisplatin 75 mg/m² intravenøst på dag 1 hver 3. uke i fire til seks sykluser, etterfulgt av placebo én gang hver 3. uke.

Behandling med toripalimab eller placebo fortsatte inntil sykdomsprogresjon per RECIST v1.1, uakseptabel toksisitet (med unntaket angitt nedenfor), eller maksimalt 2 år. Tumorvurderinger ble utført hver sjette uke de første tolv månedene og deretter hver niende uke. Det ko-primære endemålet var Blinded Independent Review Committee (BIRC)-vurdert progresjonsfri overlevelse (PFS) i henhold til RECIST v1.1.

Studiepopulasjonskarakteristikkene var: median alder på 63 år (område: 20 til 75), 38 % med alder 65 eller eldre, 85 % menn, 100 % asiatiske og ECOG PS på 0 (26 %) eller 1 (74 %). Syttini prosent av pasientene hadde metastatisk sykdom ved studiestart.

Resultatene fra den endelige analysen av BIRC-bestemt PFS viste en statistisk signifikant forbedring i PFS. Ved den endelige analysen av OS (dataavskjæring 23. feb. 2023), viste studien konsekvent forbedring i OS (HR 0,72; 95 % KI 0,58–0,88).

Effektresultater for OS og BIRC-bestemt PFS er oppsummert i tabell 4, figur 3 og figur 4 nedenfor.

Tabell 4: Effektnesultater fra JUPITER-06

	Toripalimab + paklitaksel/cisplatin N = 257	Placebo + paklitaksel/cisplatin N = 257
Total overlevelse (OS)¹		
Antall OS-hendelser (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
Median OS, måneder (95 % KI)	17,7 (14,6, 20,8)	12,9 (11,6, 14,1)
Hazard ratio (95 % KI) ²	0,72 (0,58, 0,88)	
p-verdi ³	0,0016	
BIRC-vurdert progresjonsfri overlevelse (PFS)⁴		
Antall PFS-hendelser (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
Median PFS, måneder (95 % KI)	5,7 (5,6, 7,0)	5,5 (5,2, 5,6)
Hazard ratio ² (95 % KI)	0,58 (0,46, 0,74)	
p-verdi ³	< 0,0001	

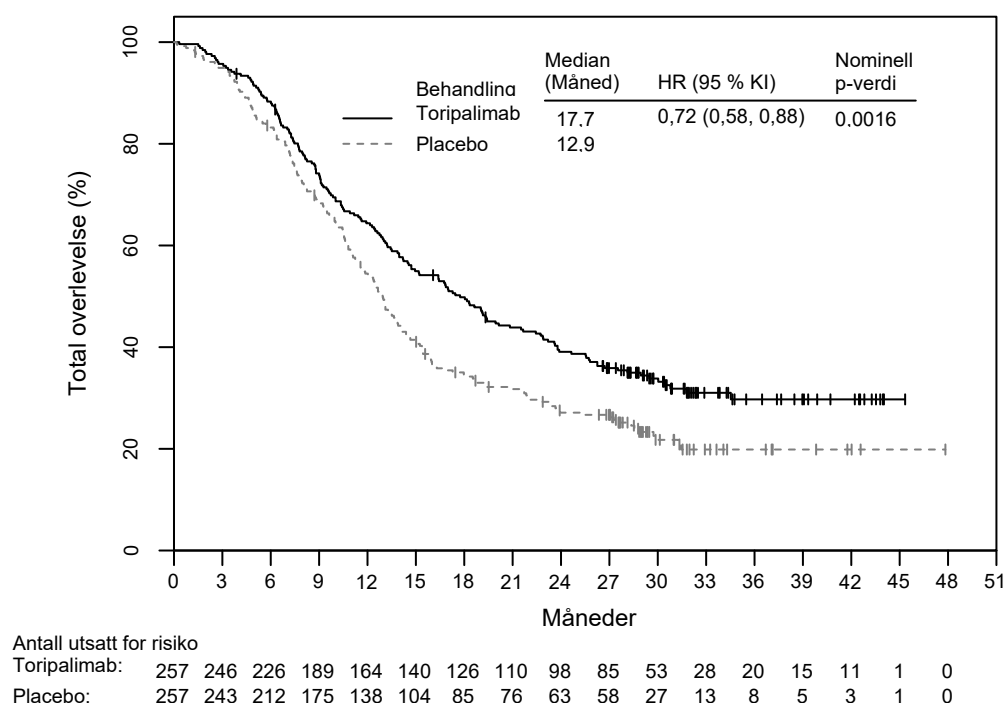
¹Dataavskjæring for den endelige analysen av OS var 23. feb 2023.

²Hazard ratio og dets konfidensintervall ble beregnet ved hjelp av en stratifisert Cox proporsjonal-hazardmodell.

³Tosidig p-verdi, basert på stratifisert log-rank test.

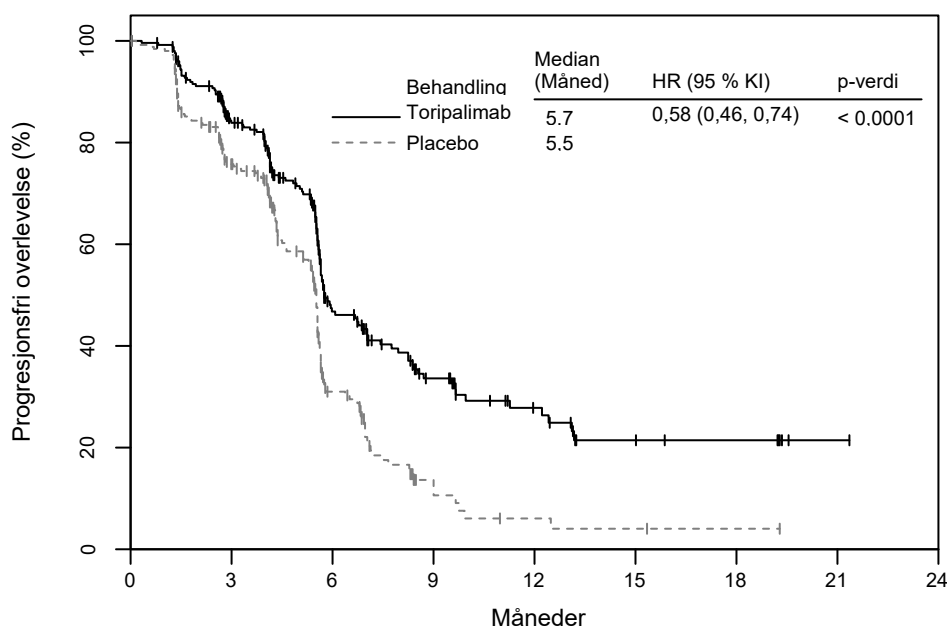
⁴Dataavskjæring for den endelige analysen av PFS var 22. mars 2021.

BIRC = blindet uavhengig revisjonskomité, KI = konfidensintervall, NE = Ikke estimerbar

Figur 3: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse i JUPITER-06


dataskjæringsdato: 23. feb. 2023

Figur 4: Kaplan-Meier-kurver for BIRC-vurderte PFS i JUPITER-06



Antall utsatt for risiko								
Toripalimab:	257	189	70	36	19	9	7	1
Placebo:	257	170	42	9	3	2	1	0

dataskjæringsdato: 22. mar. 2021

Effekt og PD-L1-status

I eksplorative subgruppeanalyser av PFS og OS, fremsto omfanget av behandlingseffektene likt på tvers av pasientundergrupper basert på PD-L1-uttrykk.

Eldre populasjon

Det var 195 pasienter (38 %) som var 65 år eller eldre. Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i effekt mellom pasienter ≥ 65 år og yngre pasienter som mottok toripalimab i kombinasjon med paklitaksel/cisplatin.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelbyrået har gitt fraveket forpliktelsen til å sende inn resultatene av studier med LOQTORZI i alle subgrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av alle tilstander i kategorien maligne neoplasmer (unntatt CNS, hematopoietisk og lymfoid vev, og melanom) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakokinetikken til toripalimab ble karakterisert ved å bruke populasjons-PK-analyser som inkluderte data fra 574 pasienter i 5 kliniske studier med ulike solide svulster. Pasientene fikk fast (80 til 480 mg Q2W eller Q3W) eller vektbasert (område: 1 til 10 mg/kg Q2W) dosering, inkludert 92 pasienter med NPC og 236 pasienter med OSCC som mottok toripalimab ved doser på 240 mg hver 3. uke i henholdsvis JUPITER-02 og JUPITER-06.

Farmakokinetiske parametre for toripalimab er presentert som geometrisk gjennomsnitt (variasjonskoeffisient [VK]%) hvis ikke annet er opplyst.

Absorpsjon

Toripalimab administreres via intravenøs rute, og er derfor fullstendig biotilgjengelig.

Distribusjon

Toripalimab distribueres primært i plasma med et geometrisk gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state på omtrent 3,8 l (VK = 27,4 %).

Biotransformasjon

Dedikerte metabolismestudier ble ikke utført. Som et monoklonalt antistoff, forventes toripalimab å bli metabolisert til små peptider, aminosyrer og små karbohydrater ved katabolske prosesser eller ved reseptormediert endocytose. Nedbrytningsproduktene elimineres ved nyreutskillelse eller returneres til næringsmassen uten biologiske effekter.

Eliminasjon

Farmakokinetikken til toripalimab fulgte en to-kompartimentmodell med tidsvarierende clearance (CL). Gjennomsnittlig CL var 12,01 ml/t (VK = 27 %) etter den første dosen og 8,49 ml/t (VK = 24,4 %) ved steady state. Den geometriske gjennomsnittsverdien (VK%) for terminal halveringstid er 14 dager (32,5 %) ved steady state med toripalimab administrert ved 240 mg Q3W.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksponering for toripalimab, som uttrykt ved toppkonsentrasjoner (C_{max}), økte dosen proporsjonalt over doseringsområdet 80 til 480 mg Q2W. De geometriske gjennomsnittlige bunnkonsentrasjonene (C_{min}) ved steady state ble estimert i populasjons-PK-modellen til å være 26,3 µg/ml hos pasienter som fikk 240 mg hver 3. uke. Gjennomsnittlig akkumulering av C_{min} ved steady state er 2,7 ganger sammenlignet med C_{min} etter den første dosen.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk sammenheng(er)

Eksponering-responssammenhenger for effekt av toripalimab er så godt som flat over eksponeringsområdet oppnådd for nasofaryngealt karsinom i JUPITER-02 og for OSCC i JUPITER-06. Eksponering-responssammenhenger for sikkerhet av toripalimab viste negative (inverse) sammenhenger over det oppnådde eksponeringsområdet; men dette er sannsynligvis et faktum som gjenspeiler toripalimabakkumulering.

Forventet full reseptorbinding av PD-1 i immunceller ble oppnådd ved eksponeringer under gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner etter den første dosen og steady state ved doser på 240 mg Q3W.

Spesielle populasjoner

Det ble ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til toripalimab basert på alder (område: 19 til 85 år), kroppsvekt (område: 39 til 164 kg), kjønn, samtidig kjemoterapi, lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, lett nedsatt leverfunksjon, tumorbelastning og primær kreft.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon basert på estimert kreatininclearance på clearance og distribusjonsvolum for toripalimab ble evaluert ved bruk av farmakokinetiske analyser. Det ble ikke funnet forskjeller i clearance eller distribusjonsvolum mellom pasienter med lett (CLcr 60 til 89 ml/min; n = 483) eller moderat (CLcr 30 til 59 ml/min; n = 114) nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon. Effekten av alvorlig (CLcr 15 to 29 ml/min) nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til toripalimab er ikke undersøkt.

Nedsatt leverfunksjon

Effektene av nedsatt leverfunksjon ved bruk av National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) graderingssystem for leverdysfunksjon på clearance og distribusjonsvolum av toripalimab ble evaluert ved bruk av populasjonsfarmakokinetiske analyser. Det ble ikke funnet forskjeller i clearance eller distribusjonsvolum mellom pasienter med lett (grad 1, n = 166) nedsatt leverfunksjon (total bilirubin opptil 1,5 ganger øvre normalgrense (ULN) eller total bilirubin innenfor normale grenser og aspartattransaminase (ASAT) eller alanintransaminase (ALAT) > 1 og ≤ 3 ULN) sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Det var et begrenset antall pasienter med moderat (grad 2, n = 1; total bilirubin > 1,5 til 3 ganger ULN og eventuell ASAT) nedsatt leverfunksjon og ingen pasienter med alvorlig (grad 3; total bilirubin > 3 ganger ULN og enhver ASAT) nedsatt leverfunksjon registrert i kliniske studier med toripalimab.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført noen studier for å undersøke toripalimabs potensiale for karsinogenitet eller gentoksisitet.

Det er ikke utført dyrestudier med toripalimab for å evaluere dets effekt på reproduksjon og fosterutvikling. En sentral funksjon av PD-1/PD-L1-veien er å bevare graviditeten ved å opprettholde mors immuntoleranse mot fosteret. I murine graviditetsmodeller har blokkering av PD-L1-signalering vist seg å forstyrre toleransen for fosteret og føre til en økning i fostertap.

Det er ikke utført fertilitetsstudier med toripalimab. I 4-ukers og 26-ukers toksikologiske studier med gjentatte dosering på cynomolgus-aper, var det ingen uønskede eller merkbare effekter i mannlige og kvinnelige reproduksjonsorganer. Disse dyrene var imidlertid sannsynligvis ikke kjønnsmodne.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sitronsyremonohydrat
Mannitol
Polysorbat 80
Natriumklorid
Natriumsitratdihydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
3 år.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk etter fortynning er vist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller ved 20 °C til 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av dette legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type 1 nøytralt borosilikathetteglass med lokk forseglet med en klorbutylgummipropp og forseglet med en 20 mm flip-off-forsegling (aluminium), som inneholder 6 ml konsentrat til infusjon, oppløsning.

Hver kartong inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forberedelse

- Inspiser oppløsningen visuelt for partikler og misfarging. Oppløsningen er klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. Kast hetteglasset hvis det observeres synlige partikler.
- Fortynn LOQTORZI før intravenøs administrering.
- Trekk opp det nødvendige volumet av LOQTORZI og injiser sakte inn i en 100 ml eller 250 ml infusjonspose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Bland den fortynnete løsningen ved forsiktig inversjon. Må ikke ristes. Den endelige konsentrasjonen på den fortynnete oppløsningen skal være mellom 1 mg/ml og 3 mg/ml.

Administrasjon

- Administrer den fortynnete oppløsningen intravenøst via en infusjonspumpe ved bruk av et sterilt in-line filter (0,2 mikron eller 0,22 mikron porestørrelse).
- Første infusjon: infunder over minst 60 minutter.
- Påfølgende infusjoner: Dersom ingen infusjonsrelaterte reaksjoner oppsto under den første infusjonen, kan påfølgende infusjoner administreres over 30 minutter.
- Ikke administrer andre legemidler samtidig gjennom samme intravenøse slange.
- Når det administreres samme dag som kjemoterapi, skal LOQTORZI administreres før kjemoterapi.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1853/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19-09-2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til det europeiske legemiddelbyrået <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell som forventes å forskrive og bruke LOQTORZI i hver medlemsstat der LOQTORZI markedsføres, har tilgang til/får utlevert pasientvarslingskortet.

Pasientvarslingskortet skal inneholde følgende nøkkelmeldinger:

- At LOQTORZI-behandling kan øke risikoen for:
 - Immunrelatert pneumonitt
 - Immunrelatert kolitt
 - Immunrelatert hepatitt
 - Immunrelatert nefritt
 - Immunrelaterte endokrinopatier
 - Immunrelaterte hudreaksjoner
 - Andre immunrelaterte bivirkninger
- Tegn eller symptomer på sikkerhetsbekymringen og når du bør oppsøke helsepersonell (HCP).
- Kontaktinformasjon til LOQTORZI-forskriveren
- Viktigheten av å bære pasientvarslingskortet til enhver tid og vise det ved alle legebesøk til andre helsepersonell enn forskriveren (f.eks. akuttpersonell).

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

LOQTORZI 240 mg konsentrat til infusjon, oppløsning
toripalimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml med konsentrat til infusjon inneholder 40 mg toripalimab.
Ett hetteglass på 6 ml inneholder 240 mg toripalimab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sitronsyremonohydrat, mannitol, polysorbat 80, natriumklorid, natriumsitratdihydrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjon, oppløsning.

240 mg/6 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Les pakningsvedlegget for holdbarheten til det fortynnede legemidlet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Må ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1853/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

LOQTORZI 240 mg konsentrat til infusjon, oppløsning
toripalimab
IV

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP Se beholderens etikett for utløpsdato. Registrer dato og klokkeslett for åpning av hetteglasset til fortynning.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

240 mg/6 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

LOQTORZI 240 mg konsentrat til infusjon, oppløsning toripalimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Det er viktig at du har pasientvarslingskortet med deg under behandlingen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva LOQTORZI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker LOQTORZI
3. Hvordan LOQTORZI blir gitt til deg
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer LOQTORZI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva LOQTORZI er og hva det brukes mot

LOQTORZI inneholder virkestoffet toripalimab, som er et monoklonalt antistoff, en type protein designet for å gjenkjenne og feste seg til en spesifikk målsubstans i kroppen.

LOQTORZI brukes hos voksne for å behandle:

- en type hode- og nakkekraft kalt nasopharyngeal kreft som starter i den øvre delen av halsen bak nesen og nær bunnen av hodeskallen. Det brukes når kreften har spredt seg til andre deler av kroppen, eller har kommet tilbake etter tidligere behandling og ikke kan fjernes ved kirurgi.
- en type spiserørskreft kalt øsofageal skvamøs cellekreft. Det brukes når kreften ikke kan fjernes ved kirurgi, har kommet tilbake etter tidligere behandling eller har spredt seg til andre deler av kroppen.

LOQTORZI gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft. Det er viktig at du også leser pakningsvedlegget for disse legemidlene. Spør lege hvis du har spørsmål om LOQTORZI eller disse andre legemidlene.

Det aktive stoffet i LOQTORZI, toripalimab, virker ved å binde seg til et målprotein kalt programmert død-1-reseptor (PD-1). PD-1 kan slå av aktiviteten til T-celler (en type hvite blodlegemer som utgjør en del av immunsystemet, kroppens naturlige forsvar), som hindrer immunsystemet ditt i å bekjempe kreften. Ved å feste seg til PD-1, blokkerer toripalimab dens handling og forhindrer den i å slå av T-cellene dine. Dette bidrar til å øke deres aktivitet mot kreften.

2. Hva du må vite før du bruker LOQTORZI

Du må ikke få LOQTORZI

- dersom du er allergisk overfor toripalimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker LOQTORZI dersom du

- har en autoimmun sykdom (en sykdom der kroppen angriper sine egne celler)
- har lungeproblemer eller pusteproblemer (kalt pneumonitt)
- har blitt fortalt at kreften din har spredt seg til hjernen din
- har aktiv virusinfeksjon i leveren, inkludert hepatitt B (HBV) eller hepatitt C (HCV)
- har aktiv tuberkulose (TB)
- har humant immunsviktvirus (HIV)-infeksjon eller ervervet immunsviktsyndrom (AIDS)
- har leverskader
- har nyreskader
- har hatt en transplantasjon med et solid organ eller en benmargstransplantasjon (stamcelle) som har brukt donorstamceller (allogene)
- for tiden tar medisiner for å undertrykke immunforsvaret ditt Eksempler på disse kan inkludere kortikosteroider, som prednison.

Hvis noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din før du får LOQTORZI.

Når du får LOQTORZI, kan det være du utvikler noen alvorlige bivirkninger. Disse bivirkningene kan være livstruende, og kan oppstå når som helst under behandlingen eller til og med etter at behandlingen er avsluttet. Du kan oppleve mer enn én bivirkning samtidig.

Hvis du har noen av følgende tilstander, ring eller oppsøk legen din umiddelbart:

- betennelse i lungene (pneumonitt), som kan omfatte symptomer på kortpustethet, brystmerter eller hoste
- betennelse i tykktarmen (kolitt), som kan omfatte symptomer på diaré eller flere avføringer enn vanlig, svart, tjæreaktig, klissete avføring eller avføring med blod eller slim, sterke magesmerter eller ømhet
- leverbetennelse (hepatitt), som kan omfatte symptomer på kvalme eller oppkast, mindre sultfølelse, smerter på høyre side av magen, gulfarging av hud eller hvite øyne, mørk urin eller blødning eller at blåmerker oppstår lettere enn normalt.
- betennelse i hormonnkjertler (spesielt skjoldbruskkjertelen, hypofysen og binyrene), som kan omfatte symptomer på rask hjerterytme, vekttap, økt svette, vektøkning, hårtap, kuldefølelse, forstoppelse, dypere stemme, muskelsmerter, svimmelhet eller besvimelse, hodepine som ikke vil forsvinne eller uvanlig hodepine.
- type 1-diabetes, inkludert diabetisk ketoacidose (syre i blodet produsert fra diabetes), som kan omfatte symptomer på å føle seg mer sulten eller tørst enn vanlig, behov for å tisse oftere eller vekttap, tretthetsfølelse eller kvalme, magesmerter, rask og dyp pusting, forvirring, uvanlig søvnighet, en søt lukt i pusten, en søt eller metallisk smak i munnen, eller en annen lukt fra urinen eller svetten
- betennelse i nyrene (nefritt), som kan omfatte symptomer på endringer i mengden eller fargen på urinen
- betennelse i huden, som kan omfatte symptomer på utslett, kløe, blemmer i huden, avskalling eller sår, og/eller sår i munnen eller i slimhinnen i nesen, halsen eller kjønnsorganene
- betennelse i hjertemuskelen (myokarditt), som kan omfatte symptomer på kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, tretthetsfølelse eller brystmerter
- betennelse i musklene (myositt), som kan omfatte symptomer på muskelsmerter eller -svakhet
- betennelse i uvea, laget under det hvite i øyeeplet (uveitt), som kan omfatte endringer i synet
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt), som kan omfatte symptomer på magesmerter, kvalme og oppkast
- betennelse i blæren (cystitt), som kan omfatte symptomer på smertefull vannlating og blod i urinen.
- betennelse i leddene (leddgikt/artralgi), som kan omfatte symptomer på smertefulle, røde eller hovne ledd eller permanent skade på leddene

- infusjonsreaksjoner, som kan omfatte symptomer på feber, frysninger, kløe eller utslett, kvalme og lavt blodtrykk
- problemer i andre deler av kroppen (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»)

Legen din kan gi deg andre medisiner for å forhindre mer alvorlige komplikasjoner og redusere symptomene dine, holde tilbake neste dose LOQTORZI eller stoppe behandlingen med LOQTORZI. Vennligst merk at disse tegnene og symptomene noen ganger er forsinket, og kan utvikle seg uker eller måneder etter siste dose. Før behandling vil legen sjekke den generelle helsen din. Du kommer også til å avgi blodprøver under behandlingen.

Avstøtning av transplanterte solide organer (som nyre-, lunge-, hjerte- eller levertransplantasjoner) hos pasienter som fikk slike transplantasjoner eller komplikasjoner, inkludert graft-versus-host-sykdom (GVHD), hos personer med benmargstransplantasjon (stamcelle-) bruker donorstamceller (allogene) kan oppstå ved bruk av LOQTORZI. Disse komplikasjonene kan være alvorlige og kan føre til døden. De kan oppstå hvis du har gjennomgått denne typen transplantasjon tidligere, eller hvis du gjør det i fremtiden. Legen vil overvåke deg for tegn og symptomer på disse komplikasjonene, som kan omfatte hudutslett, leverbetennelse, magesmerter eller diaré.

Barn og ungdom

LOQTORZI skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år fordi det ikke ble undersøkt hos pasienter under 18 år.

Andre legemidler og LOQTORZI

Snakk med lege eller sykepleier

- hvis du tar medisiner som undertrykker immunsystemet ditt, for eksempel kortikosteroider (som prednison). Disse legemidlene kan påvirke effekten av LOQTORZI. Når du er behandlet med LOQTORZI, kan legen din likevel gi deg kortikosteroider for å redusere bivirkningene du kan ha med LOQTORZI. Du kan også bli gitt kortikosteroider før du får LOQTORZI i kombinasjon med kjemoterapi for å forebygge og/eller behandle kvalme, oppkast og andre bivirkninger forårsaket av kjemoterapi.
- dersom du tar, nylig har tatt eller kan komme til å ta andre legemidler. Ikke ta andre legemidler under behandlingen uten å snakke med legen først.

Graviditet

- Du må ikke få LOQTORZI hvis du er gravid med mindre legen spesifikt anbefaler det.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- LOQTORZI kan forårsake skadelige effekter eller død for ditt ufødte barn.
- Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du behandles med LOQTORZI og i minst fire måneder etter siste dose.

Amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer.
- Du må ikke amme under behandlingen og i minst fire måneder etter siste dose av LOQTORZI.
- Det er ukjent om LOQTORZI blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

LOQTORZI kan ha en liten effekt på din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner, ettersom svimmelhet eller tretthet er mulige bivirkninger. Ikke kjør bil eller bruk maskiner med mindre du er sikker på at du føler deg bra.

LOQTORZI inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt». Men før LOQTORZI gis til deg, blandes den med en løsning som inneholder natrium. Snakk med legen hvis du går på en saltfattig diett.

3. Hvordan LOQTORZI blir gitt

LOQTORZI vil bli gitt til deg på et sykehus eller en klinikk under tilsyn av en lege med erfaring i kreftbehandling.

Den anbefalte dosen er 240 mg hver 3. uke. Dette vil bli gitt til deg av legen, som en infusjon (drypp) i en vene. Infusjonen vil ta ca. 60 minutter første gang. Dette kan senkes til ca. 30 minutter for påfølgende doser.

Legen vil bestemme hvor mange behandlinger du trenger.

LOQTORZI gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft. Du vil få LOQTORZI først, etterfulgt av de andre medisinene.

Hvis du glemmer en avtale for å motta LOQTORZI

Kontakt legen eller sykehuset umiddelbart for å ombestille timen. Det er svært viktig at du ikke går glipp av en dose med dette legemidlet.

Hvis du slutter å motta LOQTORZI

Å avbryte behandlingen kan stoppe effekten av medisinen. Ikke avbryt behandlingen med LOQTORZI uten å ha diskutert dette med legen.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Pasientvarselkort

Du finner viktig informasjon fra dette pakningsvedlegget i pasientvarselkortet du har fått av legen. Det er viktig at du har pasientvarselkortet med deg og viser det til din partner eller omsorgsperson.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger som kan resultere i sykehusinnleggelse eller død, er oppført nedenfor etter frekvens.

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- betennelse i lungene (pneumonitt)
- betennelse i huden (immunrelaterte hudreaksjoner)
- betennelse i leveren (hepatitt)
- betennelse i hjertemuskelen (myokarditt)
- betennelse i musklene (myositt)
- betennelse i tykktarmen (kolitt)
- betennelse i binyrene (binyrebarksvikt)
- betennelse i nyrene (nefritt)
- redusert antall blodplater (immunmediert trombocytopeni)
- betennelse i tyreoida (hypertyreose/tyreoiditt)
- betennelse i skjoldbruskkjertelen (hypotyreose)
- betennelse i insulinproduserende celler (diabetes mellitus/hyperglykemi)
- betennelse i hypofysen (hypofysitt)
- infusjonreaksjoner

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1 000 personer)

- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- betennelse i blæren (cystitt)
- betennelse i leddene (leddgikt/artralgi)

Problemer i andre deler av kroppen/Andre immunrelaterte bivirkninger (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige toripalimab-data, men har blitt rapportert for denne klassen legemidler)

- betennelse i hjernen (encefalitt) som kan omfatte symptomer på forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller anfall
- myastenisk syndrom, en tilstand der musklene blir svake og musklene blir raskt utmattet
- betennelse i nervene, inkludert Guillain Barrés syndrom: symptomer kan omfatte svakhet i arm- og benmusklene, eller ansiktsmuskler, dobbeltsyn og prikking i hender og føtter
- rabdomyolyse, symptomer kan omfatte stivhet i muskler og ledd, muskelspasmer
- avstøtning av transplantert organ
- betennelse i øyet (uveitt)

Hvis du opplever noen av disse alvorlige bivirkningene, må du oppsøke øyeblikkelig legehjelp eller kontakt helsepersonell umiddelbart.

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier med toripalimab:

Svært vanlig (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- redusert appetitt
- vekttap
- utmattelse (fatigue)
- feber (pyreksi)
- hoste
- magesmerter (abdominalsmerter)
- smerter
- kvalme (nausea)
- brekninger
- betennelse i tykktarmen (diaré/kolitt)
- forstoppelse
- nerveskade (nevropati)
- lavt nivå av røde blodlegemer (anemi)
- lavt nivå av blodplater, stoffer som hjelper blodet med å koagulere (trombocytopeni)
- lavt nivå av hvite blodlegemer (leukopeni)
- lavt nivå av nøytrofile, en type hvite blodlegemer (leukopeni)
- infeksjon i øvre luftveier (nese- og halsinfeksjon)
- lave nivåer av natrium i blodet (hyponatremi)
- lave nivåer av proteiner i blodet (hypoproteinemi)
- lavt kaliumnivå i blodet som kan forårsake svakhet, muskelkramper, prikking og hjerterytmeforstyrrelser (hypokalemi)
- høyt nivå av glukose i blodet (hyperglykemi)
- høye blodnivåer av urinsyre, et biprodukt av metabolisme (hyperurikemi)
- høye blodnivåer av bilirubin, et nedbrytningsprodukt av røde blodlegemer, som kan forårsake gulfarging av hud og øyne (hyperbilirubinemi)
- overflødig protein i urinen (proteinuri)
- blod i urinen (hematuri)
- utslett inkludert hudbetennelse, kløe, blemmer i huden, avskalling eller sår, akne-lignende hudproblem
- kløe (pruritus)
- smerter
- muskel- og skjelettsmerter
- underaktiv skjoldbruskkjertel med tretthet, vektøkning og hud- og hårforandringer (hypotyreose)
- unormal eller uregelmessig hjerterytme (arytmi)

- unormale resultater ved testing av leverfunksjon
- unormale resultater ved testing av tyreideafunksjon
- unormale resultater ved testing av fettstoffer i blodet
- unormale resultater ved testing for urinalyse

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- brekninger, oppblåsthet og utspilt mage, sure oppstøt, blod i avføringen
- reduksjon i flyt av tarminnhold eller forstoppelse
- sår eller brennende følelse i munn, tannkjøtt, svelg eller spiserør, munntørrehet, tannverk
- overaktivitet i skjoldbruskkjertelen
- frysninger, influensalignende sykdom
- smerter (i muskler, bein, lymfeknuter, bryst)
- øyesykdom (tørt eller kløende øye, grå stær)
- nyreskader
- kortpustethet; betennelse i lungene, væske rundt lungene; neseblødning, opphosting av blod, tetthet eller irritasjon i øvre luftveier
- reduksjon i antall blodplater (blåmerker eller lettere blødning)
- problemer med å sove; endring i humør
- nattesvette; økt svetting
- betennelse i nervene som forårsaker nummenhet, svakhet, prikking eller brennende smerte; hodepine; svimmelhet
- lungeinfeksjon, urinveisinfeksjon, infeksjon, ørebetennelse, soppinfeksjon i munnen, herpesvirusinfeksjon
- flekkvis hudfargeendring (inkludert tap av pigmentering, vitiligo), hårtap, tørr hud, hårfargeendringer, økt følsomhet for sollys, hudavskalling eller sår
- muskelsvakhet
- betennelse i leveren
- høyt eller lavt blodtrykk, blodpropper, kreftsmarter
- øresykdom, øresmerter, ringing; hørselstap; tåkesyn
- lungeinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- betennelse i magen
- betennelse i bukspyttkjertelen
- type 1 diabetes, inkludert diabetisk ketoacidose
- muskelsmerter
- temperaturintoleranse, tørste
- pustevansker, hvesing, heshet
- tette bihuler, unormal talelyd
- reaksjoner relatert til infusjonen av legemidlet
- endring i smakssansen din; døsighet; taleforstyrrelse
- øyekatarr, tannkjøttbetennelse, infeksjoner i hud- og underhud
- betennelse i leddene, svulmende skive, muskelspasmer
- leversmerter, betennelse i galleblæren
- redusert sekresjon av hormoner produsert i binyrene; betennelse i hypofyse-
- kjertelen som ligger ved bunnen av hjernen, betennelse i skjoldbruskkjertelen
- opphopning av væske rundt hjertet; betennelse i hjertemuskel, hjertemuskel-skade
- blødning fra eller sprekk i kreftsvulst
- hevelser ved og i kjønnsorganene, hevelse i pungen
- betennelse i øyet (som forårsaker øyesmerter og rødhet), problemer med koordinert øyebevegelse; hevelse i synsnerven
- allergisk reaksjon

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1 000 personer)

- gass i tarmveggen, tap av følelse i munnen, hoven eller misfarget tunge
- betennelse i lagene som dekker lungene, økt mengde spytt
- fortykning av stemmebåndet
- betennelse i en utposning i tarmveggen
- betennelse i huden (fortykket, noen ganger skjellende hudvekst kronisk kløe eller hudavskalling, smerte i huden)
- betennelse i musklene som kan omfatte muskelsmerter eller -svakhet (myositt) og som kan være assosiert med utslett (dermatomyositt)
- betennelse i underhuds fett, blåmerker i huden
- overaktivitet i skjoldbruskkjertelen, redusert hypofyse-kjertel-aktivitet
- lammelser i armer og ben, forstyrrelse i oppmerksomheten
- bule på hovedpulsåren
- unormal menstruasjon
- utflod fra skjeden, eller kløe eller smerter i huden utenfor skjeden
- hørselstap; føle seg ute av balanse
- hevelse, kløende øyelokk, langsynthet
- infeksjon

Kontakt helsepersonell umiddelbart hvis du opplever noen av disse bivirkningene som er oppført ovenfor.

Endringer i testresultater

LOQTORZI alene eller i kombinasjon kan føre til endringer i resultatene av tester utført av legen. Dette inkluderer:

- unormale leverfunksjonstester (inkludert økte mengder av leverenzymerne aspartataminotransferase, alaninaminotransferase, gamma-glutamyltransferase eller alkalisk fosfatase i blodet ditt)
- unormale nyrefunksjonstester (økte mengder kreatinin eller andre avfallsstoffer, urinsyre, urea i blodet; økning i antall blodlegemer eller mengde protein i urinen, unormale mengder avfallsstoffer i urinen)
- et økt nivå av enzymet som bryter ned fett og av enzymet som bryter ned stivelse
- redusert mengde kalium, kalsium, natrium, magnesium, klorid, fosfat og protein i blodet
- økt mengde kalsium, kalium, magnesium, natrium eller fosfat i blodet
- økt blodnivå av muskelenzymer
- unormale skjoldbruskkjertelstester, anti-tyroid-antistoff positiv, vektøkning
- unormale fettstoffer og proteiner i blodet
- endringer i syrebasebalansen i blodet
- reduksjon i mer enn én type blodceller (hvite blodlegemer, røde blodlegemer, blodplater)
- økte hvite blodlegemer, nøytrofile, unormalt eosinofiltall, økt antall blodplater,
- økning eller reduksjon i blodnivået av endokrine kjertelhormoner
- unormal hjertetest

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer LOQTORZI

LOQTORZI vil bli gitt til deg på et sykehus eller en klinikk og autorisert helsepersonell vil være ansvarlig for oppbevaring.

Hvis du får en kartong med LOQTORZI, skal den oppbevares slik:

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Må ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Hvis den fortynnede løsningen ikke brukes umiddelbart, kan den oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) i opptil 8 timer eller ved 2 °C til 8 °C i opptil 24 timer fra fortynningstidspunktet til slutten av administrasjonen.
- Ikke bruk dette legemidlet hvis det inneholder synlige partikler.
- Ikke oppbevar ubrukt medisin for gjenbruk. Ikke-anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av LOQTORZI

- Det aktive stoffet er toripalimab.

Ett hetteglass med 6 ml konsentrat til infusjon, oppløsning inneholder 240 mg toripalimab.

Hver ml med konsentrat til infusjon, oppløsning inneholder 40 mg toripalimab.

- Andre innholdsstoffer er sitronsyremonohydrat, mannitol, polysorbat 80, natriumklorid (avsnitt 2 “LOQTORZI inneholder natrium”), natriumsitratdihydrat, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan LOQTORZI ser ut og innholdet i pakningen

LOQTORZI er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning praktisk talt fri for synlige partikler.

Det er tilgjengelig i esker med ett hetteglass som inneholder 6 ml konsentrat til infusjon, oppløsning for engangsbruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Forberedelse

- Inspiser oppløsningen visuelt for partikler og misfarging. Oppløsningen er klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. Kast hetteglasset hvis det observeres synlige partikler.
- Fortynn LOQTORZI før intravenøs administrering.
- Trekk opp det nødvendige volumet av LOQTORZI og injiser sakte inn i en 100 ml eller 250 ml infusjonspose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Bland fortynnet løsning ved forsiktig inversjon. Må ikke ristes. Den endelige konsentrasjonen på den fortynnete oppløsningen skal være mellom 1 mg/ml og 3 mg/ml.

Administrasjon

- Administrer den fortynnete oppløsningen intravenøst via en infusjonspumpe ved bruk av et sterilt in-line filter (0,2 mikron eller 0,22 mikron porestørrelse).
- Første infusjon: infunder over minst 60 minutter.
- Påfølgende infusjoner: Dersom ingen infusjonsrelaterte reaksjoner oppsto under den første infusjonen, kan påfølgende infusjoner administreres over 30 minutter.
- Ikke administrer andre legemidler samtidig gjennom samme intravenøse linje.
- Når det administreres samme dag som kjemoterapi, skal LOQTORZI administreres før kjemoterapi.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.