

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

LOQTORZI 240 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de concentrado para solução para perfusão contém 240 mg de toripalimab.

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 40 mg de toripalimab.

Toripalimab é um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) imunoglobulina G4 (IgG4) produzido por tecnologia de ADN recombinante em células de ovário de hamster chinês.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelada, essencialmente livre de partículas visíveis. O concentrado para solução tem um pH de 5,5 a 6,5 e uma osmolalidade de 260-340 mOsmol/kg.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 6 ml contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio e 0,2 mg de polissorbato 80.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

LOQTORZI está indicado, em associação com cisplatina e gemcitabina, para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma da nasofaringe recorrente, não passível de cirurgia ou radioterapia ou metastático.

LOQTORZI está indicado, em associação com cisplatina e paclitaxel, para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma pavimentocelular do esófago irressecável avançado, recorrente ou metastático.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento do cancro.

Posologia

O regime posológico recomendado de LOQTORZI é de 240 mg de 3 em 3 semanas (Q3W) sob a forma de perfusão intravenosa com a duração de 60 minutos na primeira perfusão. Se, durante a primeira perfusão, não tiverem ocorrido reações significativas associadas à perfusão, as perfusões seguintes podem ser administradas durante 30 minutos.

O tratamento deve continuar até à progressão da doença, até ao desenvolvimento de toxicidade inaceitável ou até um máximo de 24 meses.

Modificações posológicas

As modificações recomendadas para o controlo das reações adversas são indicadas na Tabela 1.

Ver o Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos outros medicamentos a utilizar em associação com LOQTORZI.

Tabela 1: Modificações do tratamento recomendadas para LOQTORZI

Reação adversa	Gravidade ¹	Modificação do tratamento
Reações adversas imunomediadas		
Pneumonite	Grau 2	Suspender ²
	Graus 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Diarreia/colite	Graus 2 ou 3	Suspender ²
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Hepatite	A aspartato aminotransferase (AST)/ alanina aminotransferase (ALT) aumenta para mais de 3 e até 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) ou A bilirrubina total aumenta para mais de 1,5 e até 3 vezes o LSN	Suspender ²
	A AST ou ALT aumenta para mais de 5 vezes o LSN ou A bilirrubina total aumenta para mais de 3 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatias	Insuficiência suprarrenal ou hipofisite de graus 2 a 4	Suspender até o doente estar clinicamente estável sob terapêutica de substituição hormonal ²
	Hipertiroidismo ou tiroidite de graus 3 ou 4	Suspender até o doente estar clinicamente estável sob acompanhamento médico adequado
	Diabetes <i>mellitus</i> de graus 3 ou 4	Suspender até o doente estar clinicamente estável sob terapêutica anti-hiperglicémica (insulina)
	Hipotiroidismo de graus 1 a 4	Controlar com terapêutica de substituição hormonal sem interrupção de toripalimab
Nefrite com disfunção renal	Creatinina sérica aumentada de graus 2 ou 3	Suspender ²
	Creatinina sérica aumentada de grau 4	Descontinuar permanentemente

Reação adversa	Gravidade ¹	Modificação do tratamento
Reações adversas imunomediadas		
Quadros dermatológicos esfoliativos	Suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) ou erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)	Suspender ²
	SSJ, NET ou DRESS confirmados	Descontinuar permanentemente
Miocardite	Graus 2, 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Miosite	Graus 2 ou 3	Suspender ou descontinuar permanentemente, consoante a gravidade ²
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Outras reações adversas (incluindo, entre outras, toxicidades neurológicas, pancreatite, irite, uveíte, cistite imunomediada e artrite inflamatória imunomediada)	Graus 2 ou 3	Suspender ou descontinuar permanentemente, consoante o tipo e a gravidade ²
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Reações associadas à perfusão		
Reações associadas à perfusão	Graus 1 ou 2	Interromper ou abrandar a perfusão
	Graus 3 ou 4	Parar a perfusão. Descontinuar permanentemente

¹ Com base nos Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos (CTCAA) do National Cancer Institute (NCI), versão 5.0.

² Retomar LOQTORZI em doentes com resolução para graus 0 ou 1 após redução do corticosteroide. Descontinuar permanentemente se o doente não baixar do grau 1 no prazo de 12 semanas após iniciar esteroides ou em caso de impossibilidade de reduzir a prednisona para 10 mg por dia ou menos (ou equivalente) no prazo de 12 semanas após iniciar os esteroides, ou, no caso das endocrinopatias, se não for possível estabilizar clinicamente o doente com recurso a terapêutica de substituição hormonal.

Cartão do Doente

Todos os médicos que recebem LOQTORZI devem informar os doentes sobre o cartão do doente, explicando o que fazer caso apresentem algum sintoma de reações adversas imunomediadas. O médico dará o cartão do doente a cada doente.

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado ajuste posológico para doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Não existem dados suficientes em doentes com compromisso renal grave que permitam formular recomendações posológicas (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste posológico para doentes com compromisso hepático ligeiro. Não existem dados suficientes em doentes com compromisso hepático moderado ou grave que permitam formular recomendações posológicas (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de LOQTORZI em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

LOQTORZI destina-se apenas a utilização intravenosa e tem de ser administrado por perfusão. A primeira perfusão deve ser administrada durante 60 minutos utilizando uma bomba de perfusão através de um filtro em linha (com poros de 0,2 ou 0,22 micrómetros). Se, durante a primeira perfusão, não tiverem ocorrido reações associadas à perfusão, as perfusões seguintes podem ser administradas durante 30 minutos.

Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha intravenosa.

Quando administrado no mesmo dia que a quimioterapia, LOQTORZI deve ser administrado antes da quimioterapia.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações adversas imunomediadas

Podem ocorrer reações adversas imunomediadas, que podem ser graves ou fatais, em doentes tratados com anticorpos que bloqueiam a via da proteína de morte celular programada 1/ligando da proteína de morte celular programada 1 (PD-1/PD-L1), incluindo toripalimab. Embora as reações adversas imunomediadas ocorram, normalmente, durante o tratamento com anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, os sintomas podem manifestar-se também após a descontinuação do tratamento. As reações adversas imunomediadas podem ocorrer em qualquer órgão ou tecido e podem afetar mais do que um sistema de órgãos em simultâneo. As reações adversas imunomediadas importantes listadas nesta secção não incluem todas as possíveis reações adversas imunomediadas graves e fatais.

A identificação e o controlo precoces das reações adversas imunomediadas são essenciais para garantir a utilização segura de anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Os doentes devem ser monitorizados atentamente para sintomas e sinais de reações adversas imunomediadas. Os parâmetros bioquímicos laboratoriais, incluindo as enzimas hepáticas, a creatinina e a função tiroideia, devem ser avaliados na linha de base e periodicamente durante o tratamento. Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, devem ser iniciados exames adequados para despistar etiologias alternativas, incluindo infeção. Deve instituir-se acompanhamento médico imediato, incluindo consulta de especialidade, se for caso disso.

Toripalimab deve ser suspenso ou permanentemente descontinuado, consoante o tipo e a gravidade da reação adversa (ver secção 4.2). Se o tratamento com toripalimab tiver de ser suspenso ou permanentemente descontinuado, deve administrar-se terapêutica com corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente) até melhoria para grau 1 ou inferior. Em caso de suspeita de miocardite, devem iniciar-se doses elevadas de esteroides (por exemplo, metilprednisolona 1 g/dia

por via intravenosa durante 3–5 dias). Após melhoria para grau 1 ou inferior, deve iniciar-se a redução do corticosteroide. Pode ponderar-se a administração de outros imunossuppressores sistémicos a doentes em que a terapêutica com corticosteroides não esteja a ser suficiente para controlar as reações adversas imunomediadas. Deve instituir-se terapêutica de substituição hormonal para endocrinopatias, conforme necessário.

O tratamento com toripalimab pode ser retomado no prazo de 12 semanas após a última dose de toripalimab se a reação adversa recuperar para grau ≤ 1 e a dose de corticosteroides tiver sido reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.

O tratamento com toripalimab tem de ser permanentemente descontinuado em caso de qualquer reação adversa imunomediada de grau 3 recorrente e de qualquer reação adversa imunomediada de toxicidade de grau 4, exceto endocrinopatias que estejam controladas com hormonas de substituição (ver secções 4.2 e 4.8).

Descrevem-se a seguir as orientações para gestão da toxicidade no caso de reações adversas que não exijam necessariamente esteroides sistémicos (por exemplo, endocrinopatias e reações cutâneas).

Em doentes com doença autoimune (DAI) preexistente, os dados de estudos observacionais sugerem que o risco de reações adversas imunomediadas após a terapia com inibidores de *checkpoints* imunológicos pode ser aumentado em comparação com o risco em doentes sem DAI preexistente. Além disso, foram frequentes surtos da DAI subjacente, mas a maioria foi ligeira e controlável.

Pneumonite imunomediada

Toripalimab pode causar pneumonite imunomediada (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de pneumonite. A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de radiografia e devem excluir-se outras causas. Os doentes devem ser tratados com modificações ao tratamento com toripalimab e corticosteroides, se clinicamente indicado (ver secção 4.2 e instruções para o tratamento com corticosteroides na secção 4.4 acima).

Colite imunomediada

Toripalimab pode causar colite imunomediada, que se pode manifestar com diarreia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de colite e tratados com modificações ao tratamento com toripalimab, antidiarreicos e corticosteroides, se clinicamente indicado (ver secção 4.2 e instruções para o tratamento com corticosteroides na secção 4.4 acima). Em caso de colite refratária aos corticosteroides, pode ponderar-se repetir as culturas para despistar etiologias alternativas. Foi notificada infeção/reativação de citomegalovírus (CMV) em doentes que estavam a receber outros anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1 com colite imunomediada refratária aos corticosteroides.

Hepatotoxicidade e hepatite imunomediada

Toripalimab pode causar hepatite imunomediada (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados periodicamente quanto a alterações na função hepática, conforme indicado com base na avaliação clínica. Os doentes devem ser tratados com modificações ao tratamento com toripalimab (ver secção 4.2) e corticosteroides, se clinicamente indicado (ver instruções para o tratamento com corticosteroides na secção 4.4 acima).

Endocrinopatias imunomediadas

Insuficiência suprarrenal

Toripalimab pode causar insuficiência suprarrenal primária ou secundária (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas clínicos de insuficiência suprarrenal. Em caso de insuficiência suprarrenal de graus 2 a 4, toripalimab deve ser suspenso até que o doente esteja clinicamente estável sob terapêutica de substituição hormonal fisiológica (ver secção 4.2).

Hipofisite

Toripalimab pode causar hipofisite imunomediada (ver secção 4.8). A hipofisite pode manifestar-se com sintomas agudos associados a efeitos de massa, como cefaleias, fotofobia ou alterações do campo

visual. A hipofisite pode causar hipopituitarismo. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de hipofisite. Em caso de hipofisite de graus 2 a 4, toripalimab deve ser suspenso até que o doente esteja clinicamente estável sob terapêutica de substituição hormonal fisiológica (ver secção 4.2).

Afeções da tiroide

Toripalimab pode causar afeções da tiroide imunomediadas (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de afeções da tiroide antes e periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica.

O hipotiroidismo pode ser controlado com terapêutica de substituição sem interrupção de toripalimab e sem corticosteroides (ver secção 4.2). A tiroidite pode manifestar-se com ou sem disfunção tiroideia concomitante. A tiroidite e o hipertiroidismo podem ser controlados sintomaticamente, nomeadamente com terapêutica de supressão da tiroide e/ou corticosteroides para tiroidite aguda. Toripalimab deve ser suspenso para tiroidite ou hipertiroidismo de grau ≥ 3 até a situação estar controlada com acompanhamento médico e o doente estar clinicamente estável. Os doentes devem ser monitorizados para detetar um eventual hipotiroidismo que se possa seguir ao hipertiroidismo ou à tiroidite. Importa monitorizar os níveis de função tiroideia e hormonais para garantir uma substituição hormonal adequada.

Diabetes mellitus tipo I, que se pode manifestar com cetoacidose diabética

Toripalimab pode causar diabetes *mellitus* tipo I imunomediada (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Deve iniciar-se o tratamento com insulina para diabetes *mellitus* tipo I se clinicamente indicado e suspender toripalimab em doentes com hiperglicemia de grau ≥ 3 . O tratamento com toripalimab pode ser retomado quando a diabetes estiver controlada com acompanhamento médico, incluindo insulinoterapia, e o doente estiver clinicamente estável (ver secção 4.2).

Nefrite imunomediada

Toripalimab pode causar nefrite imunomediada (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para alterações na função renal, devendo despistar-se outras causas de disfunção renal. O tratamento com toripalimab deve ser modificado (ver secção 4.2) e iniciados corticosteroides, se clinicamente indicado (ver instruções para o tratamento com corticosteroides na secção 4.4 acima).

Reações adversas cutâneas imunomediadas

Toripalimab pode causar erupção cutânea ou dermatite imunomediada (ver secção 4.8). Foram notificados casos de dermatite esfoliativa, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos e necrólise epidérmica tóxica, em doentes que estavam a receber anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

Os doentes devem ser monitorizados para reações adversas cutâneas e tratados com modificações ao tratamento com toripalimab (ver secção 4.2) e corticosteroides, se clinicamente indicado (ver instruções para o tratamento com corticosteroides na secção 4.4 acima).

Miocardite imunomediada

Toripalimab pode causar miocardite imunomediada (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de miocardite. Em caso de suspeita de miocardite, devem iniciar-se de imediato doses elevadas de esteroides e deve realizar-se imediatamente uma consulta de cardiologia com exames de diagnóstico de acordo com as orientações clínicas atuais. Os doentes devem ser tratados com modificações ao tratamento com toripalimab (ver secção 4.2) e corticosteroides, se clinicamente indicado (ver instruções para o tratamento com corticosteroides na secção 4.4 acima). Pode ponderar-se acrescentar imunossuppressores se o doente não melhorar no espaço de 48 horas após o início da terapêutica com corticosteroides.

Miosite imunomediada

Toripalimab pode causar miosite imunomediada (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de miosite. Em caso de suspeita de miosite, importa monitorizar a aldolase sérica e a creatina quinase e ponderar a realização de exames de diagnóstico de acordo com as

orientações clínicas atuais. Os doentes devem ser tratados com modificações ao tratamento com toripalimab (ver secção 4.2) e corticosteroides, se clinicamente indicado (ver instruções para o tratamento com corticosteroides na secção 4.4 acima).

Outras reações adversas imunomediadas

Tendo em conta o mecanismo de ação de toripalimab, podem ocorrer outras potenciais reações adversas imunomediadas, incluindo acontecimentos potencialmente graves [por exemplo, encefalite, neuropatia desmielinizante (incluindo síndrome de Guillain-Barré), síndrome miasténica, sarcoidose, vasculite ou rabdomiólise]. As reações adversas imunomediadas clinicamente significativas notificadas em menos de 1% dos doentes tratados com toripalimab nos estudos clínicos incluem pancreatite, irite, uveíte, artrite inflamatória imunomediada e cistite imunomediada. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de reações adversas imunomediadas e tratados com modificações ao tratamento com toripalimab (ver secção 4.2) e corticosteroides, se clinicamente indicado (ver instruções para o tratamento com corticosteroides na secção 4.4 acima).

Reações adversas relacionadas com transplantes

Foi notificada rejeição de transplante de órgão sólido no cenário pós-comercialização em doentes tratados com inibidores PD-1. O tratamento com toripalimab pode aumentar o risco de rejeição em recetores de transplante de órgão sólido. Nestes doentes, deve ponderar-se o benefício do tratamento com toripalimab *versus* o risco de possível rejeição de órgãos.

Podem ocorrer complicações fatais e outras complicações graves em doentes submetidos a transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) antes ou depois de serem tratados com um anticorpo bloqueador de PD-1/PD-L1. As complicações relacionadas com transplantes incluem doença de enxerto contra hospedeiro (DECH) hiperaguda, DECH aguda, DECH crónica, doença veno-oclusiva hepática após condicionamento de intensidade reduzida e síndrome febril com necessidade de esteroides sem uma causa infecciosa identificada. Estas complicações podem ocorrer apesar da terapêutica de intervenção entre o bloqueio de PD-1/PD-L1 e o HSCT alogénico. Os doentes devem ser acompanhados de perto para indícios de complicações relacionadas com transplantes e deve intervir-se prontamente. Deve ponderar-se o benefício *versus* os riscos do tratamento com um anticorpo bloqueador de PD-1/PD-L1 antes ou depois de um HSCT alogénico.

Reações associadas à perfusão

Toripalimab pode causar reações associadas à perfusão graves e potencialmente fatais (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de reações associadas à perfusão. Os doentes devem ser tratados com modificações ao tratamento com toripalimab e cuidados de suporte, se clinicamente indicado (ver secção 4.2). No caso de doentes com reações associadas à perfusão, pode ponderar-se a pré-medicação com antipiréticos e anti-histamínicos para reduzir o risco de reações subsequentes à perfusão.

Doentes excluídos dos ensaios clínicos

Os doentes com infeções ativas (tuberculose ou hepatite B ou C ou infeção pelo VIH ativas), imunocomprometidos (corticosteroides sistémicos >10 mg por dia de equivalentes de prednisona nas 2 semanas antes da aleatorização), doenças autoimunes sistémicas ativas (com exceção de hipotireoidismo ou diabetes *mellitus* controladas), metástases ativas ou não tratadas do sistema nervoso central, estado de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ≥ 2 ou antecedentes de doença pulmonar intersticial não foram elegíveis para inclusão nos estudos clínicos de toripalimab. Os dados em doentes com compromisso renal grave ou compromisso hepático moderado a grave são limitados (ver secção 5.2).

Na ausência de dados, toripalimab deve ser utilizado com prudência nestas populações após uma avaliação cuidadosa da relação entre os benefícios e os riscos para o doente.

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por unidade de dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

Este medicamento contém 1,2 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 6 ml, que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação formais. Uma vez que toripalimab é eliminado da circulação por catabolismo, não se esperam interações medicamentosas metabólicas. Toripalimab não é um substrato do citocromo P450 ou de transportadores de substâncias ativas. Toripalimab não é uma citocina e é pouco provável que seja um modulador das citocinas. Além disso, não se espera uma interação farmacocinética (FC) de toripalimab com substâncias ativas de moléculas pequenas. Não há evidência de interação mediada pela depuração não específica da degradação dos lisossomos para anticorpos.

Deve evitar-se a utilização de corticosteroides sistêmicos ou imunossuppressores antes de iniciar toripalimab, devido à sua potencial interferência com a atividade farmacodinâmica e a eficácia de toripalimab. No entanto, os corticosteroides sistêmicos ou outros imunossuppressores podem ser utilizados depois de iniciar toripalimab para tratar reações adversas imunomediadas (ver secção 4.4). Os corticosteroides também podem ser utilizados como pré-medicação sempre que se utilize toripalimab em associação com quimioterapia, como profilaxia antiemética e/ou para aliviar as reações adversas relacionadas com a quimioterapia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com toripalimab e durante pelo menos 4 meses após a última dose de toripalimab.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de toripalimab em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos em animais com toripalimab; contudo, estudos em animais demonstraram que a inibição da via da PD-1/PD-L1 pode levar ao aumento do risco de rejeição imunomediada do feto em desenvolvimento, resultando em morte fetal (ver secção 5.3). Sabe-se que a imunoglobulina humana G4 (IgG4) atravessa a barreira placentária, pelo que toripalimab tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Toripalimab não deve ser utilizado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes, a menos que o benefício clínico seja superior ao potencial risco.

Amamentação

Desconhece-se se toripalimab é excretado no leite humano. Sabe-se que os anticorpos (incluindo IgG4) são excretados no leite humano; não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com toripalimab tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

As mulheres que optem por ser tratadas com toripalimab devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com toripalimab e durante pelo menos 4 meses após a última dose de toripalimab.

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito de toripalimab na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de toripalimab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Alguns doentes notificaram tonturas e fadiga após a administração de toripalimab (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Toripalimab em associação com quimioterapia contendo platina (ver secção 4.2)

A segurança de toripalimab em associação com quimioterapia contendo platina foi avaliada em 403 doentes com carcinoma da nasofaringe (CNF) ou carcinoma pavimentocelular do esófago (CPCE) a receber 240 mg de toripalimab de 3 em 3 semanas nos estudos JUPITER-02 ou JUPITER-06. A duração mediana do tratamento nestes doentes foi de 6,5 meses (intervalo de 1 dia-2,1 anos). As frequências incluídas abaixo e na Tabela 2 têm por base todas as reações adversas a fármacos notificadas, independentemente da avaliação do nexo de causalidade pelo investigador. Nesta população de doentes, as reações adversas mais frequentes foram anemia (44,9%), leucopenia (41,7%), neutropenia (39,0%), trombocitopenia (30,3%), náuseas (29,8%), vômito (27,3%), apetite diminuído (23,8%), erupção cutânea (23,8%), fadiga (23,6%), alterações nos testes de função hepática (22,3%), hipotireoidismo (18,4%), obstipação (16,6%), neuropatia (15,1%), colite (14,1%), pirexia (13,6%), tosse (11,4%), prurido (11,4%), depuração renal da creatinina diminuída (11,2%) e hiponatremia (10,2%). A incidência de reações adversas de graus 3 a 5 em doentes com CNF foi de 81,5% para a terapêutica combinada com toripalimab e de 83,9% para a quimioterapia isolada, e em doentes com CPCE foi de 24,9% para terapêutica combinada com toripalimab e de 13,6% para a quimioterapia isolada.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em estudos clínicos de toripalimab em monoterapia ou em associação com quimioterapia estão listadas na Tabela 2. As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

A Tabela 2 apenas inclui reações adversas a fármacos relacionadas com o tratamento. As frequências das reações adversas dos estudos clínicos baseiam-se nas frequências dos acontecimentos adversos de todas as causas, sendo que uma percentagem dos acontecimentos para uma reação adversa pode ter outras causas além do medicamento, tais como a doença, outros medicamentos ou causas externas. As reações adversas notificadas nos estudos clínicos são enumeradas por classes de sistemas de órgãos e por frequência.

Os dados de segurança baseiam-se em 1514 doentes expostos a toripalimab (dos quais 1100 doentes foram expostos a toripalimab em monoterapia e 514 doentes em associação com quimioterapia) com uma duração média (intervalo de 0,03 meses a 35,9 meses) da exposição a toripalimab de 7,0 meses e uma duração mediana da exposição de 3,7 meses (intervalo interquartil de 8,7 meses) em 15 estudos clínicos de fases 1, 2 ou 3. Ver a secção 5.1 para informações sobre o perfil demográfico e as características de base dos participantes nos principais estudos clínicos.

Quando toripalimab for administrado em associação com quimioterapia, devem consultar-se os RCM dos respetivos componentes da terapêutica combinada antes do início do tratamento.

Tabela 2: Reações adversas em doentes tratados com toripalimab

Infeções e infestações	
Muito frequentes	infecção do trato respiratório superior

Frequentes	pneumonia, infecção do trato urinário, infecção (não especificada por local ou agente patogénico), infecções do ouvido ¹ , infecções dentárias e dos tecidos moles orais ² , infecção por herpes simples/herpes zóster
Pouco frequentes	conjuntivite, gengivite, infecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos ³ , infecções cutâneas, bacteriemia, infecção dos dedos dos pés, paroníquia/dermatofitose ungueal, osteomielite, tuberculose pulmonar
Raros	diverticulite, reativação de hepatite B, abscesso muscular, urossépsis
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	
Frequentes	dor tumoral
Pouco frequentes	hemorragia tumoral, rutura tumoral
Raros	síndrome mielodisplásica
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Frequentes	leucocitose, neutrofilia, linfopenia
Pouco frequentes	coagulopatia, insuficiência medular, mielossupressão
Raros	eosinopenia, pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	hipersensibilidade/doença do soro
Doenças endócrinas	
Muito frequentes	hipotireoidismo
Frequentes	hipertireoidismo
Pouco frequentes	tireoidite, insuficiência suprarrenal/cortisol diminuído, doença da tiroide (excluindo hipotireoidismo e hipertireoidismo), hipofisite/síndrome da sela turca vazia
Raros	hiperparatiroidismo, hipopituitarismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	apetite diminuído, hiponatremia, peso diminuído, hipoproteinemia, hiperglicemia, hipocaliemia, hiperuricemia/gota
Frequentes	hipocloremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercaliemia, hipercalcemia, hipoglicemia, desidratação
Pouco frequentes	desequilíbrio eletrolítico, hiperfosfatemia, hipernatremia, desequilíbrio ácido-base ⁴ , diabetes <i>mellitus</i> , malnutrição, hipovolemia
Raros	hipolipidemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	hipersónia/insónia
Pouco frequentes	depressão/disforia, ansiedade
Raros	doença mental, tiques
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	neuropatia ⁵
Frequentes	tonturas, cefaleia, neurotoxicidade, disgeusia
Pouco frequentes	sonolência, síncope, encefalopatia, epilepsia, tremor, deterioração da memória, disartria, doença do sistema nervoso, distúrbio da fala
Raros	distúrbio da atenção, hemorragia intracraniana, paraplegia
Afeções oculares	
Frequentes	visão turva
Pouco frequentes	inflamação ocular ⁶ , distúrbio do movimento ocular, papiledema
Raros	blefarocálase, crises glaucomatociclíticas, hipermetropia, hemorragia retinal

Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	doença do ouvido ⁷
Pouco frequentes	vertigens, surdez
Cardiopatias	
Muito frequentes	arritmia ⁸
Pouco frequentes	derrame pericárdico, insuficiência cardíaca/disfunção cardíaca, miocardite/miocardite imunomediada, lesão do miocárdio/isquemia do miocárdio, desconforto cardíaco
Raros	doença da válvula aórtica, cardiopatia
Vasculopatias	
Frequentes	hipertensão, hipotensão/hipotensão ortostática, embolismo e trombose
Pouco frequentes	flebite
Raros	aneurisma da aorta, rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	tosse
Frequentes	dispneia, pneumonite/doença pulmonar imunomediada/doença pulmonar intersticial, doenças do trato respiratório superior ⁹ , hemoptise, epistaxe, derrame pleural, soluços, disfonia, rinite alérgica
Pouco frequentes	congestão nasal, insuficiência respiratória, broncospasmo, doença dos seios perinasais, pneumonia por aspiração, expetoração aumentada, fistula traqueoesofágica
Raros	hidrotórax, pleurisia, espessamento das cordas vocais
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	náuseas/dispepsia/eructação, vômito, obstipação/disquesia, colite/diarreia, dor abdominal
Frequentes	estomatite, distensão abdominal/flatulência, boca seca, disfagia, dor dentária, hemorragia gastrointestinal, doença de refluxo gastroesofágico/hipercloridria
Pouco frequentes	obstrução intestinal/íleo paralítico, gastrite, gastroenterite, obstrução esofágica, pancreatite, proctalgia, doença gástrica, úlcera gástrica, doença gastrointestinal, dilatação gástrica, fistula gástrica, hipoestesia oral
Raros	fecaloma, úlcera esofágica, doença pancreática, pneumatose intestinal, edema da língua, descoloração da língua
Afeções hepatobiliares	
Muito frequentes	hiperbilirrubinemia/icterícia
Frequentes	hepatite ¹⁰ , ácidos biliares totais aumentados
Pouco frequentes	dor hepática, colecistite, esteatose hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	erupção cutânea ¹¹ , prurido
Frequentes	alopecia, vitiligo, distúrbio da pigmentação
Pouco frequentes	suores noturnos, doença cutânea, esfoliação cutânea, hiperidrose, pele seca, úlcera cutânea, alterações da cor do cabelo, psoríase, reações de fotossensibilidade, hiperpigmentação cutânea
Raros	dermatomiosite, leucoderma, neurodermatite, onicomadese, dor cutânea, paniculite, pênfigo, púrpura senil, telangiectasia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	dor musculoesquelética
Frequentes	fraqueza muscular, artrite/amplitude de movimentos articulares diminuída/periartrose

Pouco frequentes	espasmos musculares, protrusão de disco intervertebral, miosite
Raros	massa num membro
Doenças renais e urinárias	
Muito frequentes	proteinúria, hematúria
Frequentes	lesão renal/nefropatia
Pouco frequentes	polaciúria, hidronefrose, pielocaliectasia, dilatação uretral
Raros	cistite não infecciosa, hidroureter, doença renal imunomediada
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes	hiperplasia benigna da próstata, dor mamária, edema genital, edema escrotal
Raros	hipomenorreia, menorragia, distúrbio menstrual, menstruação irregular, calcificação da próstata, inflamação vulvovaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	fadiga, pirexia, dor ¹²
Frequentes	edema, doença do tipo gripal, edema facial, arrepios, doença ocular ¹³
Pouco frequentes	dor facial, edema, intolerância à temperatura, sede
Raros	reações no local da administração, hiperplasia, dor causada pelo dispositivo médico, secreções
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	alterações nos testes de função hepática, alterações nos testes de função tiroideia, lípidos aumentados ou diminuídos, alterações nas análises à urina ¹⁴
Frequentes	depuração renal da creatinina diminuída, creatinafosfoquinase sérica diminuída/creatinafosfoquinase sérica aumentada, lactato-desidrogenase sérica aumentada, amilase aumentada, alterações na contagem de linfócitos/monócitos, fosfatase alcalina sérica aumentada, ureia sérica aumentada, peso aumentado, lipase aumentada, alterações no eletrocardiograma, proteína C-reativa aumentada, sangue oculto positivo, alterações nos exames complementares de diagnóstico cardíacos ¹⁵
Pouco frequentes	contagem de plaquetas aumentada, anticorpos antitiroide positivos, alterações na contagem de eosinófilos, prolactina sérica aumentada, testosterona sérica diminuída, hormona foliculoestimulante sérica aumentada, hormona luteinizante sérica aumentada, produção de urina diminuída
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Pouco frequentes	reação relacionada com a perfusão, contusão/lesão muscular, fratura das costelas

Os termos que se seguem representam um grupo de acontecimentos interligados que descrevem um quadro clínico e não um acontecimento isolado.

¹As infeções do ouvido incluem mastoidite, miringite e otite média.

²As infeções dentárias e dos tecidos moles orais incluem candidíase oral, pericoronite e periodontite.

³As infeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos incluem celulite, foliculite e abscesso subcutâneo.

⁴O desequilíbrio ácido-base inclui acidose metabólica, alcalose metabólica e doença metabólica.

⁵A neuropatia inclui anestesia, anosmia, formicação, hipoestesia, sinal de Lhermitte, lesão do nervo, neuropatia periférica, parestesia, parosmia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica, paralisia do nervo peroneal, glossoplegia, distúrbio do nervo motor ocular externo, lesão do nervo motor ocular externo e paralisia das cordas vocais.

⁶A inflamação ocular inclui inflamação ocular, irite, queratite e uveíte.

⁷A doença do ouvido inclui dor de ouvido, disfunção da trompa de eustáquio, hipoacusia, inflamação do ouvido médio, otorreia e acúfenos.

⁸Com base num exame padrão, incluindo bradiarritmias e taquiarritmias.

⁹As doenças do trato respiratório superior incluem catarro, garganta seca, edema da laringe, dor laríngea, obstrução nasal, rinalgia, rinorreia e irritação da garganta.

¹⁰A hepatite inclui lesão hepática induzida por fármacos, insuficiência hepática, alterações na função hepática e hepatite imunomediada.

¹¹A erupção cutânea inclui dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, erupção medicamentosa, eczema, eritema, eritema multiforme, dermatite das mãos, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, pápulas, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesicular, placas cutâneas e urticária.

¹²A dor inclui desconforto torácico, dor torácica, dor ocular, dor nos gânglios linfáticos, dor torácica não cardíaca e dor.

¹³As doenças oculares incluem cataratas, diplopia, olho seco, prurido ocular e edema ocular.

¹⁴As alterações nas análises à urina incluem presença de bilirrubina na urina, presença de cristais na urina, presença de glicose na urina, ureia na urina aumentada, cilindros urinários, presença de cilindros na urina, presença de sedimento urinário, bilirrubinas na urina aumentadas, presença de corpos cetônicos na urina, urobilinogénio na urina aumentado e resultado positivo para a presença de glóbulos brancos na urina.

¹⁵As alterações nos exames complementares de diagnóstico cardíacos incluem creatinafosfoquinase MB sérica aumentada, peptídeo natriurético cerebral aumentado e troponina aumentada.

Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados relativos às reações adversas imunomediadas descritas abaixo baseiam-se em 403 doentes que receberam toripalimab a uma dose de 240 mg Q3W em associação com quimioterapia à base de platina e gemcitabina (n=146) ou em associação com cisplatina e paclitaxel (n= 257). As recomendações para o controlo destas reações adversas estão descritas nas secções 4.2 e 4.4.

Reações adversas imunomediadas (ver secção 4.4)

Pneumonite imunomediada

Ocorreu pneumonite imunomediada em 3,2% (13/403) dos doentes a receber toripalimab nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, incluindo 2 (0,5%) reações adversas de grau 3 e 7 (1,7%) de grau 2. O tempo mediano até ao início da pneumonite foi de 5,4 meses (intervalo de 1,3 a 16,6 meses). A duração mediana foi de 2,8 meses (intervalo de 0,8 a 20,9 meses). Foram administrados corticosteroides a 69,2% (9/13) dos doentes. Descontinuou-se permanentemente o tratamento com toripalimab em 3 (0,7%) doentes e suspendeu-se toripalimab em 5 (1,2%) doentes. A pneumonite imunomediada resolveu-se em 31,0% (4/13) dos doentes.

Colite imunomediada

Ocorreu colite imunomediada em 0,7% (3/403) dos doentes a receber toripalimab nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, incluindo 2 (0,5%) reações adversas de grau 3 e 1 (0,2%) de grau 2. O tempo mediano até ao início da colite foi de 3,7 meses (intervalo de 1,5 a 5,1 meses). A duração mediana foi de 1,3 meses (intervalo de 1,3 a 1,3 meses). Foram administrados corticosteroides a 66,7% (2/3) destes doentes. Descontinuou-se permanentemente o tratamento com toripalimab em 2 (0,5%) doentes e suspendeu-se toripalimab em 1 (0,2%) doente. A colite imunomediada resolveu-se em 33% (1/3) destes doentes.

Hepatotoxicidade e hepatite imunomediada

Ocorreu hepatite imunomediada em 2,0% (8/403) dos doentes a receber toripalimab nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, incluindo 2 (0,5%) reações adversas de grau 4, 5 (1,2%) de grau 3 e 1 (0,2%) de grau 2. O tempo mediano até ao início da hepatite foi de 4,0 meses (intervalo de 0,7 a 22,7 meses). A duração mediana foi de 0,6 meses (intervalo de 0,4 a 3,2 meses). Foram administrados corticosteroides a 7 dos 8 (87,5%) doentes. Descontinuou-se permanentemente o tratamento com toripalimab em 5 (1,2%) doentes e suspendeu-se toripalimab em 2 (0,5%) doentes. A hepatite imunomediada resolveu-se em 87,5% (7/8) destes doentes.

Endocrinopatias imunomediadas

Ocorreu insuficiência suprarrenal imunomediada em 0,2% (1/403) dos doentes a receber toripalimab nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, incluindo 1 (0,2%) reação adversa de grau 3. O tempo até ao início da reação adversa foi de 2,0 meses. Foram administrados corticosteroides a este doente. Toripalimab foi descontinuado permanentemente.

Ocorreu tiroidite em 2,0% (8/403) dos doentes a receber toripalimab nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, incluindo 4 (1,0%) reações adversas de grau 2 e 4 (1,0%) de grau 1. O tempo mediano

até ao início da tiroidite foi de 5,9 meses (intervalo de 0,7 a 13,5 meses). A duração mediana foi de 11,7 meses (intervalo de 7,4 a 17,8 meses). Foram necessários corticosteroides em 1/8 (12,5%) doentes e substituição hormonal em 5/8 (62,5%) doentes. O tratamento foi descontinuado permanentemente em 1/403 (0,2%) doentes e interrompido em 1/403 (0,2%) doentes. A tiroidite resolveu-se em 12,5% (1/8) destes doentes.

Ocorreu hipertireoidismo em 2,0% (8/403) dos doentes a receber toripalimab nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, sendo todos estes casos reações adversas de grau 1. O tempo mediano até ao início do hipertireoidismo foi de 6,5 meses (intervalo de 1,5 a 12,5 meses). A duração mediana foi de 1,4 meses (intervalo de 0,7 a 3,7 meses).

Ocorreu hipotireoidismo em 17,1% (69/403) dos doentes a receber toripalimab nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, com 46 (11,4%) reações adversas de grau 2 e 23 (5,7%) de grau 1. O tempo mediano até ao início do hipotireoidismo foi de 5,9 meses (intervalo de 1,2 a 20,7 meses). A duração mediana foi de 3,2 meses (intervalo de 0,4 a 30,6 meses). Foi necessária terapêutica de substituição hormonal para a tiroide em 72,5% (50/69) dos doentes. Foram administrados corticosteroides a 1/69 (1,4%) doentes. Nenhum doente descontinuou permanentemente o tratamento com toripalimab e 1,2% (5/403) dos doentes interromperam toripalimab.

Nos doentes a receber toripalimab nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, ocorreu diabetes *mellitus* em 0,2% (1/403) dos doentes, incluindo 1 (0,2%) reação adversa de grau 3 e nenhuma reação adversa de grau 2. O tempo até ao início da diabetes *mellitus* foi de 0,7 meses. O doente não recebeu corticosteroides, tendo sido tratado com insulina. O doente não descontinuou permanentemente nem interrompeu toripalimab.

Nos doentes a receber toripalimab nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, ocorreu hipofisite em 0,2% (1/403) dos doentes, com 1 (0,2%) reação adversa de grau 2. O tempo até ao início da hipofisite foi de 23,7 meses. Foram administrados corticosteroides e o doente não descontinuou permanentemente nem interrompeu a toma de toripalimab.

Reações adversas cutâneas imunomediadas

Ocorreram reações adversas cutâneas imunomediadas em 9,4% (38/403) dos doentes a receber toripalimab nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, incluindo 12 (3,0%) reações adversas de grau 3 e 8 (2,0%) de grau 2. O tempo mediano até ao início das reações adversas cutâneas imunomediadas foi de 1,0 meses (intervalo de 0,1 a 23,1 meses). A duração mediana foi de 1,2 meses (intervalo de 0,1 a 13,1 meses). Foram necessários corticosteroides sistêmicos em 18,4% (7/38) dos doentes com reações adversas cutâneas imunomediadas. As reações adversas cutâneas imunomediadas levaram à descontinuação permanente ou à interrupção de toripalimab em 1,5% (6) dos doentes. As reações adversas cutâneas imunomediadas resolveram-se em 73,7% (28/38) destes doentes.

Miocardite imunomediada

Ocorreu miocardite imunomediada em 0,7% (3/403) dos doentes a receber toripalimab nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, incluindo 2 (0,5%) reações adversas de grau 4 e 1 (0,2%) de grau 3. O tempo mediano até ao início da miocardite imunomediada foi de 1,7 meses (intervalo de 1,4 a 4,1 meses). A duração mediana foi de 1,3 meses (intervalo de 1,0 a 1,6 meses). Os três doentes com miocardite imunomediada receberam corticosteroides. Dois doentes descontinuaram permanentemente toripalimab e nenhum doente interrompeu o tratamento. A miocardite imunomediada resolveu-se em 33,3% (1/3) destes doentes.

Miosite imunomediada

Ocorreu miosite imunomediada em 0,5% (2/403) dos doentes a receber toripalimab nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, incluindo 2 (0,5%) acontecimentos adversos de grau 3 e nenhum de grau 2. O tempo mediano até ao início da miosite imunomediada foi de 2,5 meses (intervalo de 1,2 a 3,9 meses). Os dois doentes com miosite imunomediada receberam corticosteroides e ambos descontinuaram permanentemente toripalimab.

Nefrite imunomediada

Ocorreu nefrite imunomediada em 0,2% (1/403) dos doentes a receber toripalimab nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06. O tempo até ao início da nefrite imunomediada foi de 18,2 meses e a duração foi de 3,3 meses. O doente com nefrite imunomediada (grau 4) precisou de corticosteroides sistêmicos e a nefrite resultou na descontinuação de toripalimab. A nefrite resolveu-se neste doente.

Outras reações adversas imunomediadas

Ocorreu cistite imunomediada em 0,5% (2/403) dos doentes a receber toripalimab nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, incluindo 1 (0,2%) reação adversa de grau 3 e 1 (0,2%) de grau 1. O tempo mediano até ao início da cistite imunomediada foi de 5,0 meses (intervalo de 3,4 a 6,6 meses). Foi necessária terapêutica com corticosteroides no doente com cistite de grau 3, que também descontinuou permanentemente toripalimab. O outro doente não interrompeu o tratamento. A cistite imunomediada resolveu-se no doente com cistite de grau 3, que recebeu tratamento com corticosteroides.

Reações associadas à perfusão

Dos 403 doentes que receberam toripalimab em associação com quimioterapia contendo platina nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, ocorreram reações associadas à perfusão em 11 doentes (2,7%), incluindo reações adversas de grau 4 (0,2%), de grau 3 (0,2%) e de grau 2 (0,5%).

De um modo geral, ocorreram reações associadas à perfusão em 28 (1,8%) dos 1514 doentes tratados com toripalimab, incluindo reações de grau 4 (0,07%) e de grau 3 (0,13%). As reações associadas à perfusão resultaram na descontinuação permanente de toripalimab em 3 (0,2%) doentes. São sintomas comuns de reações associadas à perfusão febre, arrepios, erupção cutânea, prurido, náuseas e hipotensão.

Imunogenicidade

À semelhança de todas as proteínas terapêuticas, esta também tem potencial de imunogenicidade. Nos doentes que receberam toripalimab, foram detetados anticorpos emergentes do tratamento em 8,7% (128/1479) dos doentes avaliáveis testados. Não houve evidência de qualquer efeito clinicamente relevante do desenvolvimento de anticorpos antitoripalimab na sua farmacocinética. Em todos os estudos, o tempo mediano até ao surgimento de anticorpos antifármaco foi de 46 dias (intervalo de 14 a 506 dias). O número de doentes é insuficiente para avaliar corretamente o efeito dos anticorpos antifármaco em termos de eficácia.

Idosos

Dos 403 doentes tratados com toripalimab em associação com quimioterapia à base de platina em estudos clínicos, 73,2% (295/403) tinham menos de 65 anos de idade e 26,8% (108/403) tinham 65 anos de idade ou mais.

Não se observaram diferenças globais na segurança entre os doentes ≥ 65 anos de idade e os doentes mais jovens que receberam toripalimab.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados atentamente quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e deve ser instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, código ATC: L01FF13

Mecanismo de ação

Toripalimab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 que se liga ao recetor de PD-1 e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2, acionando a inibição da resposta imunitária mediada pela via da PD-1, incluindo a resposta imunitária antitumoral. A ligação dos ligandos da PD-1, PD-L1 e PD-L2, ao recetor de PD-1 encontrado nas células T inibe a proliferação das células T, a produção de citocinas e a atividade citotóxica.

Eficácia e segurança clínicas

Carcinoma da nasofaringe

A eficácia de toripalimab em associação com cisplatina e gemcitabina foi estudada no JUPITER-02, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo realizado em 289 doentes com carcinoma da nasofaringe (CNF) metastático ou recorrente, localmente avançado, não passível de terapêutica curativa e que não tinham recebido quimioterapia sistémica prévia para doença recorrente ou metastática. Os doentes com CNF recorrente após tratamento com intenção curativa tinham de ter tido um intervalo de, pelo menos, 6 meses entre a última dose de radioterapia ou quimioterapia e a recidiva. Não eram elegíveis indivíduos com doença autoimune, exceto diabetes tipo I ou hipotireoidismo estável, nem doentes com necessidade de imunossupressão sistémica.

A aleatorização foi estratificada de acordo com o ECOG PS (0 *versus* 1) e o estágio da doença (recorrente *versus* metastática) no momento da entrada no estudo. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber um dos seguintes tratamentos:

- Toripalimab 240 mg por via intravenosa no Dia 1 em associação com cisplatina 80 mg/m² no Dia 1 e gemcitabina 1000 mg/m² nos Dias 1 e 8 de 3 em 3 semanas durante um máximo de 6 ciclos, seguido de toripalimab 240 mg uma vez de 3 em 3 semanas, ou
- Placebo por via intravenosa no Dia 1 em associação com cisplatina 80 mg/m² no Dia 1 e gemcitabina 1000 mg/m² nos Dias 1 e 8 de 3 em 3 semanas durante um máximo de 6 ciclos, seguido de placebo uma vez de 3 em 3 semanas.

O tratamento com toripalimab ou placebo continuou até à progressão da doença de acordo com os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST) v1.1 (com a exceção referida abaixo), até ao desenvolvimento de toxicidade inaceitável ou por um máximo de 2 anos. A administração de toripalimab era permitida além da progressão radiográfica se o doente estivesse a beneficiar do tratamento, segundo avaliação pelo investigador. As avaliações do tumor foram realizadas de 6 em 6 semanas durante os primeiros 12 meses e, daí em diante, de 9 em 9 semanas. O resultado principal de eficácia avaliado foi a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo comité de revisão independente sob ocultação (*blinded independent review committee* – BRIC) de acordo com os RECIST v1.1.

As características da população em estudo eram: idade mediana de 48 anos (intervalo: 19 a 72), 4,8% com 65 anos de idade ou mais, 83% do sexo masculino, 100% asiáticos e um ECOG PS de 0 (57%) ou 1 (43%). Aproximadamente 86% da população em estudo tinha doença metastática no momento da aleatorização, com subtipos histológicos de CNF incluindo 98% não queratinizante, 1% pavimentocelular queratinizante e 1% de CNF não classificado/outro. A maioria (63%) dos doentes tinha títulos do vírus Epstein-Barr (VEB) ≥ 2000 U/ml.

O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na SLP avaliada pelo BRIC e sobrevida global (SG) para doentes aleatorizados para toripalimab em associação com cisplatina/gemcitabina em comparação com cisplatina e gemcitabina com placebo.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 3, na Figura 1 e na Figura 2 abaixo.

Tabela 3: Resultados de eficácia no JUPITER-02

Parâmetros de avaliação ¹	Toripalimab + cisplatina/ gemcitabina N =146	Placebo + cisplatina/ gemcitabina N =143
Sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo BRIC		
Número de acontecimentos SLP (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
SLP mediana, em meses (IC 95%)	21,4 (11,7; NE)	8,2 (7,0; 9,8)
Razão de risco (IC 95%) ²	0,52 (0,37; 0,73)	
Valor de p nominal ³	<0,0001	
Sobrevida global (SG)		
Número de óbitos (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
SG mediana, em meses (IC 95%)	NE (38,7; NE)	33,7 (27,0; 44,2)
Razão de risco (IC 95%) ²	0,63 (0,45; 0,89)	
valor de p ³	0,0083	

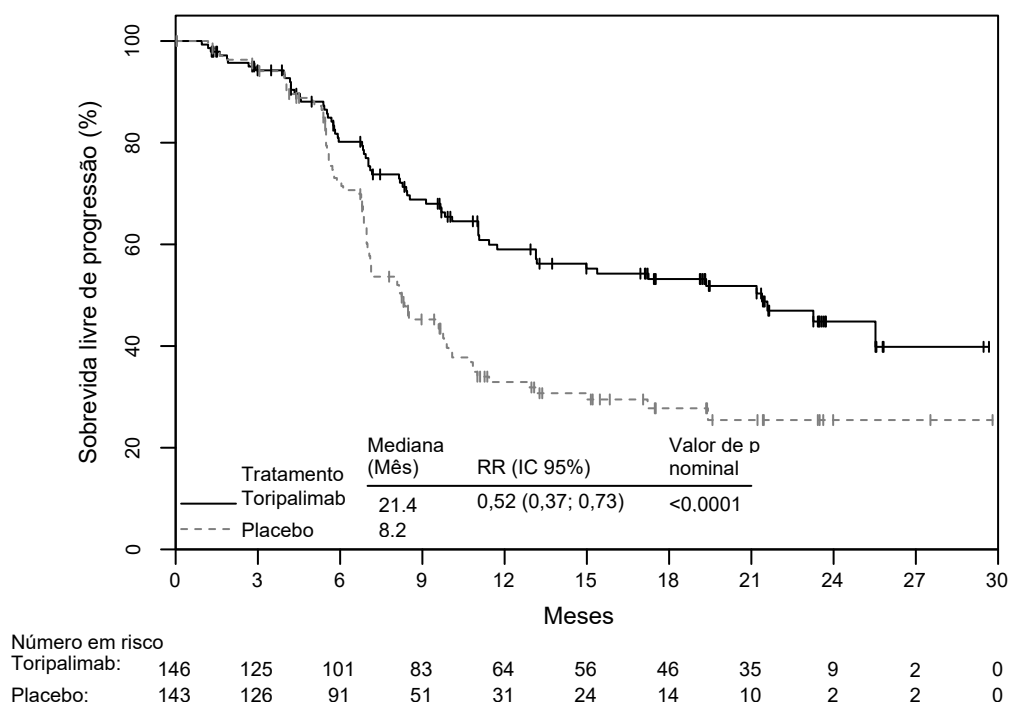
¹A análise final da SLP baseou-se em dados com uma data de *cut-off* de 8 de junho de 2021 e a análise final da SG baseou-se em dados com uma data de *cut-off* de 18 de novembro de 2022.

²A razão de risco e o seu intervalo de confiança foram calculados utilizando um modelo de riscos proporcionais estratificado de Cox.

³Valor de p bilateral baseado no teste de *log-rank* estratificado.

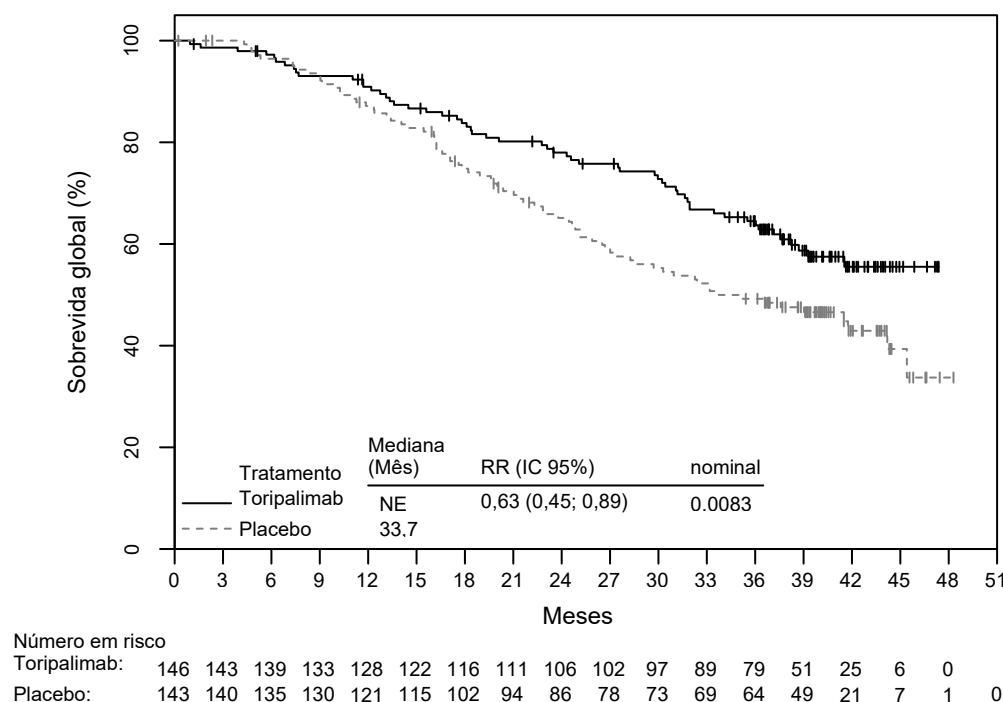
BRIC= comitê de revisão independente sob ocultação; IC=intervalo de confiança; NE=não estimável

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para a SLP avaliada pelo BRIC no JUPITER-02



data de *cut-off* dos dados: 8 de junho de 2021

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida global no JUPITER-02



data de *cut-off* dos dados: 18 de novembro de 2022

Em análises exploratórias de subgrupos de SLP e SG, a magnitude dos efeitos do tratamento pareceu semelhante nos subgrupos de doentes com base na expressão PD-L1 ou títulos do vírus Epstein-Barr (VEB).

População idosa

Uma minoria dos doentes (4,8%; 14/289) tinham idade ≥ 65 anos. Os dados são demasiado limitados para permitirem retirar conclusões sobre esta população.

Carcinoma pavimentocelular do esófago

A eficácia de toripalimab em associação com paclitaxel e cisplatina foi estudada no JUPITER-06, um estudo multicêntrico, aleatorizado, de região única, em dupla ocultação e controlado por placebo realizado em 514 doentes com carcinoma pavimentocelular do esófago (CPCE) metastático ou recorrente, localmente avançado, que não tinham recebido quimioterapia sistémica prévia para doença recorrente ou metastática. Os doentes com CPCE recorrente após tratamento com intenção curativa tinham de ter tido um intervalo de, pelo menos, 6 meses entre a última dose de quimioterapia, radiação ou radioquimioterapia adjuvante ou neoadjuvante e a recidiva ou de, pelo menos, 12 meses entre a última dose de quimioterapia/radioquimioterapia adjuvante com paclitaxel e cisplatina. Não eram elegíveis indivíduos com doença autoimune, exceto diabetes tipo I ou hipotireoidismo estável, nem doentes com necessidade de imunossupressão sistémica.

A aleatorização foi estratificada de acordo com o ECOG PS (0 *versus* 1) e radioterapia prévia (sim *versus* não). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber um dos seguintes tratamentos:

- Toripalimab 240 mg por via intravenosa em associação com paclitaxel 175 mg/m² por via intravenosa e cisplatina 75 mg/m² por via intravenosa no Dia 1 de 3 em 3 semanas durante 4 a 6 ciclos, seguido de toripalimab 240 mg uma vez de 3 em 3 semanas, ou
- Placebo por via intravenosa em associação com paclitaxel 175 mg/m² por via intravenosa e cisplatina 75 mg/m² por via intravenosa no Dia 1 de 3 em 3 semanas durante 4 a 6 ciclos, seguido de placebo uma vez de 3 em 3 semanas.

O tratamento com toripalimab ou placebo continuou até à progressão da doença de acordo com os RECIST v1.1, até ao desenvolvimento de toxicidade inaceitável (com a exceção referida abaixo) ou por um máximo de 2 anos. As avaliações do tumor foram realizadas de 6 em 6 semanas durante os primeiros 12 meses e, daí em diante, de 9 em 9 semanas. Os parâmetros de avaliação coprimários foram a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo comité de revisão independente sob ocultação (BRIC) de acordo com os RECIST v1.1 e a SG.

As características da população em estudo eram: idade mediana de 63 anos (intervalo: 20 a 75), 38% com 65 anos de idade ou mais, 85% do sexo masculino, 100% asiáticos e um ECOG PS de 0 (26%) ou 1 (74%). Setenta e nove por cento dos doentes tinham doença metastática no momento da entrada no estudo.

Os resultados da análise final da SLP determinada pelo BRIC demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa da SLP. Na análise final da SG (*cut-off* dos dados em 23 de fevereiro de 2023), o estudo demonstrou uma melhoria consistente na SG (RR 0,72; IC 95% 0,58-0,88).

Os resultados de eficácia da SG e da SLP determinada pelo BRIC estão resumidos na Tabela 4, na Figura 3 e na Figura 4 abaixo.

Tabela 4: Resultados de eficácia no JUPITER-06

	Toripalimab + paclitaxel/cisplatina N = 257	Placebo + paclitaxel/cisplatina N = 257
Sobrevida global (SG)¹		
Número de acontecimentos SG (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
SG mediana, em meses (IC 95%)	17,7 (14,6; 20,8)	12,9 (11,6; 14,1)
Razão de risco (IC 95%) ²	0,72 (0,58; 0,88)	
valor de p ³	0,0016	
Sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo BRIC⁴		
Número de acontecimentos SLP (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
SLP mediana, em meses (IC 95%)	5,7 (5,6; 7,0)	5,5 (5,2; 5,6)
Razão de risco ² (IC 95%)	0,58 (0,46; 0,74)	
valor de p ³	<0,0001	

¹O *cut-off* dos dados para a análise final da SG foi 23 de fevereiro de 2023.

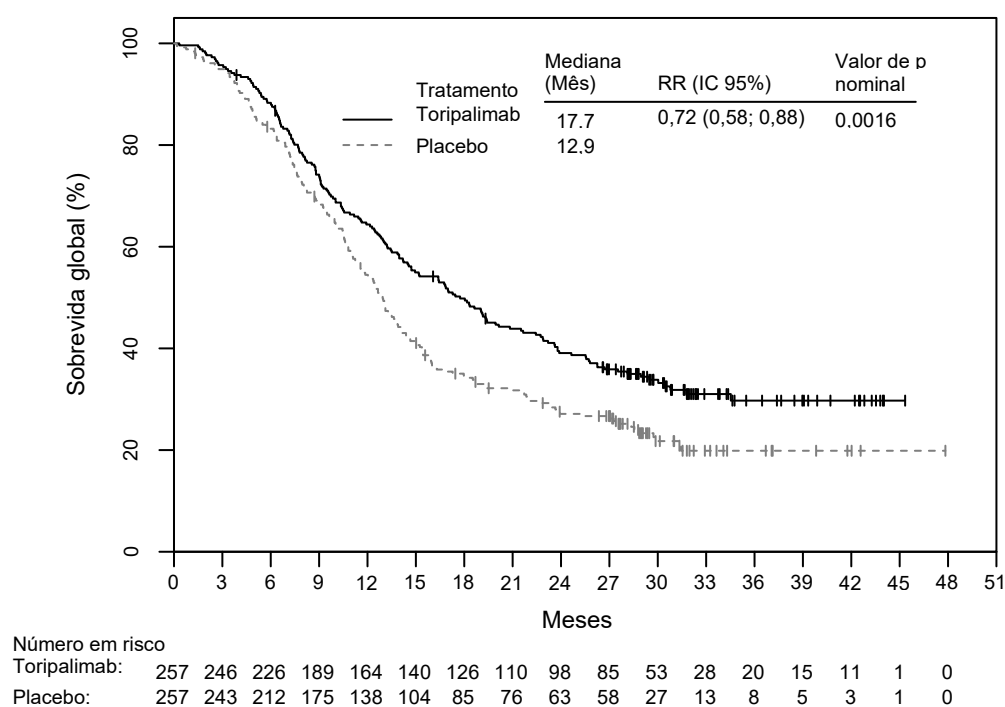
²A razão de risco e o seu intervalo de confiança foram calculados utilizando um modelo de riscos proporcionais estratificado de Cox.

³Valor de p bilateral baseado no teste de *log-rank* estratificado.

⁴O *cut-off* dos dados para a análise final da SLP foi 22 de março de 2021.

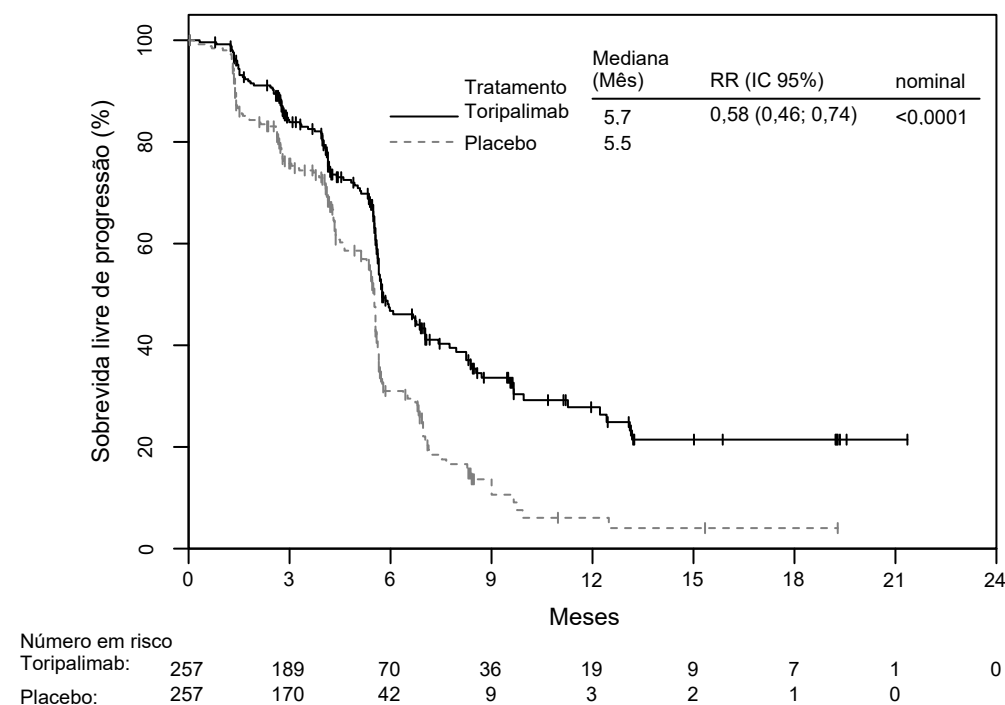
BRIC= comité independente de revisão sob ocultação; IC=intervalo de confiança

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida global no JUPITER-06



data de *cut-off* dos dados: 23 de fevereiro de 2023

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier para a SLP avaliada pelo BRIC no JUPITER-06



data de *cut-off* dos dados: 22 de março de 2021

Eficácia e estado de PD-L1

Em análises exploratórias de subgrupos de SLP e SG, a magnitude dos efeitos do tratamento pareceu semelhante nos subgrupos de doentes com base na expressão PD-L1.

População idosa

Havia 195 doentes (38%) com idade igual ou superior a 65 anos. Não se observaram diferenças globais na eficácia entre os doentes ≥ 65 anos de idade e os doentes mais jovens que receberam toripalimab em associação com paclitaxel/cisplatina.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com LOQTORZI em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de todas as patologias da categoria de neoplasias malignas (exceto SNC, tecido hematopoiético e linfóide e melanoma) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de toripalimab foi caracterizada utilizando análises FC populacionais que incluíram dados de 574 doentes em 5 estudos clínicos com vários tumores sólidos que receberam um tratamento em doses fixas (80 a 480 mg Q2W ou Q3W) ou baseadas no peso (intervalo: 1 a 10 mg/kg Q2W), incluindo 92 doentes com CNF e 236 doentes com CPCE que receberam toripalimab na dose de 240 mg de 3 em 3 semanas nos estudos JUPITER-02 e JUPITER-06, respetivamente.

Os parâmetros farmacocinéticos de toripalimab são apresentados como uma média geométrica (coeficiente de variação [CV]%), salvo indicação em contrário.

Absorção

Toripalimab é administrado por via intravenosa, pelo que está completamente biodisponível.

Distribuição

Toripalimab é distribuído principalmente no plasma, sendo a média geométrica do volume de distribuição em estado estacionário de aproximadamente 3,8 l (CV=27,4%).

Biotransformação

Não foram realizados estudos específicos de metabolismo. Enquanto anticorpo monoclonal, espera-se que toripalimab seja metabolizado em pequenos peptídeos, aminoácidos e pequenos hidratos de carbono pelas vias catabólicas ou através de endocitose mediada por recetores. Os produtos da degradação são eliminados por excreção renal ou devolvidos ao reservatório de nutrientes sem efeitos biológicos.

Eliminação

A farmacocinética de toripalimab seguiu um modelo com 2 compartimentos, com uma depuração variável com o tempo. A depuração média foi de 12,01 ml/h (CV=27%) após a primeira dose e de 8,49 ml/h (CV=24,4%) em estado estacionário. O valor médio geométrico (CV%) para a semivida terminal é de 14 dias (32,5%) no estado estacionário com toripalimab administrado a 240 mg Q3W.

Linearidade/não linearidade

A exposição a toripalimab, expressa em concentrações máximas (C_{max}), aumentou proporcionalmente à dose ao longo do intervalo de doses de 80 a 480 mg Q2W. A média geométrica das concentrações mínimas (C_{min}) no estado estacionário foi estimada no modelo farmacocinético populacional como 26,3 µg/ml em doentes a receber 240 mg de 3 em 3 semanas. A acumulação média da C_{min} no estado estacionário é 2,7 vezes a C_{min} após a primeira dose.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

As relações exposição-resposta de toripalimab no que diz respeito à eficácia são essencialmente planas em todo o intervalo de exposições alcançadas para o carcinoma da nasofaringe no JUPITER-02 e para o CPCE no JUPITER-06. As relações exposição-resposta de toripalimab no que diz respeito à segurança demonstraram relações negativas (inversas) em todo o intervalo de exposições alcançadas; no entanto, trata-se provavelmente de um artefacto que reflete a acumulação de toripalimab.

Alcançou-se uma ocupação total prevista dos recetores de PD-1 nas células imunitárias a exposições inferiores às concentrações mínimas médias após a primeira dose e no estado estacionário a uma dose de 240 mg Q3W.

Populações especiais

Não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de toripalimab com base na idade (intervalo: 19 a 85 anos), peso corporal (intervalo: 39 a 164 kg), sexo, quimioterapia concomitante, compromisso renal ligeiro ou moderado, compromisso hepático ligeiro, carga tumoral e cancro primário.

Compromisso renal

O efeito do compromisso renal, com base na estimativa da depuração da creatinina, sobre a depuração e o volume de distribuição de toripalimab foi avaliado utilizando análises farmacocinéticas populacionais. Não se identificaram diferenças na depuração ou no volume de distribuição entre doentes com compromisso renal ligeiro (CLcr 60 a 89 ml/min; n=483) ou moderado (CLcr 30 a 59 ml/min; n=114) e doentes com função renal normal. O efeito do compromisso renal grave (CLcr 15 a 29 ml/min) na farmacocinética de toripalimab não foi estudado.

Compromisso hepático

Os efeitos do compromisso hepático, utilizando o sistema de classificação da disfunção hepática dos Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos (CTCAA) do National Cancer Institute (NCI), sobre a depuração e o volume de distribuição de toripalimab foram avaliados utilizando análises farmacocinéticas populacionais. Não se identificaram diferenças na depuração ou no volume de distribuição entre doentes com compromisso hepático ligeiro (Grau 1, n=166) (bilirrubina total até 1,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) ou bilirrubina total dentro dos limites da normalidade e aspartato transaminase (AST) ou alanina transaminase (ALT) >1 e ≤3 LSN) em comparação com doentes com função hepática normal. Os estudos clínicos de toripalimab incluíram um número limitado de doentes com compromisso hepático moderado (Grau 2, n=1; bilirrubina total >1,5 a 3 vezes o LSN e qualquer AST) e nenhum doente com compromisso hepático grave (Grau 3; bilirrubina total >3 vezes LSN e qualquer AST).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos para testar o potencial de toripalimab para carcinogenicidade ou genotoxicidade.

Não foram realizados estudos de reprodução animal com toripalimab para avaliar o seu efeito na reprodução e no desenvolvimento fetal. Uma função central da via da PD-1/PD-L1 é preservar a gravidez, mantendo a tolerância imunológica materna ao feto. Em modelos murinos de gravidez, o bloqueio da sinalização PD-L1 demonstrou perturbar a tolerância ao feto e resultar num aumento da perda fetal.

Não foram realizados estudos de fertilidade com toripalimab. Em estudos toxicológicos de dose repetida de 4 semanas e de 26 semanas em macacos *cynomolgus*, não se verificaram efeitos adversos ou notáveis nos órgãos reprodutores masculinos e femininos. No entanto, era pouco provável que esses animais fossem sexualmente maduros.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado
Manitol
Polissorbato 80
Cloreto de sódio
Citrato de sódio dihidratado

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos.

Após diluição

A estabilidade química e física em uso após a diluição foi demonstrada durante 24 horas a temperaturas entre 2 °C e 8 °C ou entre 20 °C e 25 °C. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro de borossilicato neutro tipo 1, selado com uma rolha de clorobutilo e um selo amovível (de alumínio) de 20 mm, contendo 6 ml de concentrado para solução para perfusão.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação

- Inspeccionar visualmente a solução para verificar a presença de partículas e descoloração. A solução é límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelada. Rejeitar o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.
- Diluir LOQTORZI antes da administração intravenosa.
- Retirar o volume necessário de LOQTORZI e injetá-lo lentamente num saco de perfusão de 100 ml contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Misturar a solução diluída por inversão suave. Não agitar. A concentração final da solução diluída deve estar entre 1 mg/ml e 3 mg/ml.

Administração

- Administrar a solução diluída por via intravenosa utilizando uma bomba de perfusão através de um filtro em linha (com poros de 0,2 ou 0,22 micrómetros).
- Primeira perfusão: administrar durante pelo menos 60 minutos.
- Perfusões seguintes: se, durante a primeira perfusão, não tiverem ocorrido reações associadas à perfusão, as perfusões seguintes podem ser administradas durante 30 minutos.
- Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha intravenosa.
- Quando administrado no mesmo dia que a quimioterapia, LOQTORZI deve ser administrado antes da quimioterapia.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1853/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19-09-2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deverá garantir que, em cada Estado-Membro em que LOQTORZI é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que prescrevam LOQTORZI tenham acesso/recebam o Cartão de Alerta do Doente.

O Cartão de Alerta do Doente deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Que o tratamento com LOQTORZI pode aumentar o risco de:
 - Pneumonite imunomediada
 - Colite imunomediada
 - Hepatite imunomediada
 - Nefrite imunomediada
 - Endocrinopatias imunomediadas
 - Reações adversas cutâneas imunomediadas
 - Outras reações adversas imunomediadas
- Os sinais e sintomas que suscitam preocupações de segurança e quando consultar um profissional de saúde.
- Os contactos do prescritor de LOQTORZI.
- A importância de ter o Cartão de Alerta do Doente sempre consigo e de o mostrar em todas as consultas médicas com profissionais de saúde que não o prescritor (por exemplo, profissionais de saúde dos serviços de urgência).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LOQTORZI 240 mg concentrado para solução para perfusão
toripalimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de concentrado contém 40 mg de toripalimab.
Um frasco para injetáveis de 6 ml contém 240 mg de toripalimab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico mono-hidratado, manitol, polissorbato 80, cloreto de sódio, citrato de sódio dihidratado, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão.

240 mg/6 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uso único.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL
Consultar o folheto informativo para o prazo de validade do medicamento diluído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1853/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LOQTORZI 240 mg concentrado para solução para perfusão
toripalimab
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

240 mg/6 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

LOQTORZI 240 mg concentrado para solução para perfusão toripalimab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- É importante que tenha o Cartão de Alerta do Doente sempre consigo durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é LOQTORZI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado LOQTORZI
3. Como é administrado LOQTORZI
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar LOQTORZI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é LOQTORZI e para que é utilizado

LOQTORZI contém a substância ativa toripalimab, que é um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína concebida para reconhecer e para se ligar a uma substância alvo específica no organismo.

LOQTORZI é utilizado em adultos para tratar:

- Um tipo de cancro da cabeça e do pescoço denominado cancro da nasofaringe, que surge na parte superior da garganta, por detrás do nariz e próximo da base do crânio. É utilizado quando o cancro já se espalhou para outras partes do corpo ou se regressou após tratamento prévio e não pode ser removido através de cirurgia.
- Um tipo de cancro do esófago denominado cancro pavimentocelular do esófago. É utilizado quando o cancro não pode ser removido através de cirurgia, regressou após tratamento prévio ou já se espalhou para outras partes do corpo.

LOQTORZI é administrado em associação com outros medicamentos anticancerígenos. É importante que leia também os folhetos informativos dos outros medicamentos. Se tiver alguma dúvida sobre LOQTORZI ou estes outros medicamentos, fale com o seu médico.

A substância ativa de LOQTORZI, toripalimab, atua ligando-se a uma proteína alvo chamada recetor de morte programada 1 (PD-1). O PD-1 pode desativar as células T (um tipo de glóbulos brancos que fazem parte do sistema imunitário, que é a defesa natural do organismo), o que impede o sistema imunitário de combater o cancro. Ao ligar-se ao PD-1, toripalimab bloqueia a sua ação e impede-o de desativar as células T. Desta forma, aumenta a sua atividade de combate ao cancro.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado LOQTORZI

Não lhe deve ser administrado LOQTORZI

- se tem alergia ao toripalimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado LOQTORZI se:

- tiver uma doença autoimune (uma doença em que o organismo ataca as suas próprias células)
- tiver problemas pulmonares ou respiratórios (pneumonite)
- lhe tiverem dito que o cancro se espalhou para o cérebro
- tiver uma infeção viral do fígado, incluindo hepatite B (VHB) ou hepatite C (VHC)
- tiver tuberculose ativa (TB)
- tiver infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou síndrome de imunodeficiência adquirida (sida)
- tiver danos no fígado
- tiver danos nos rins
- tiver sido submetido a um transplante de órgão sólido ou a um transplante de medula óssea (células estaminais) que tenha utilizado células estaminais de um dador (allogénico)
- estiver atualmente a tomar medicamentos para suprimir o sistema imunitário. São exemplos destes medicamentos os corticosteroides, como a prednisona.

LOQTORZI atua no sistema imunitário. Pode causar inflamação nalgumas partes do corpo. O risco destes efeitos indesejáveis pode ser maior se já tiver uma doença autoimune (uma condição em que o organismo ataca as suas próprias células). Pode também ter crises frequentes da sua doença autoimune, que são ligeiras na maioria dos casos.

Se algum dos casos acima descritos se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico antes de lhe ser administrado LOQTORZI.

Quando lhe for administrado LOQTORZI, poderá desenvolver alguns efeitos indesejáveis graves. Estes efeitos indesejáveis podem ser fatais e podem ocorrer em qualquer altura durante o tratamento, ou até após o fim do tratamento. Pode ter mais do que um efeito indesejável ao mesmo tempo.

Se tiver algum dos seguintes problemas, consulte o seu médico de imediato:

- Inflamação dos pulmões (pneumonite), que pode incluir sintomas como falta de ar, dor no peito ou tosse.
- Inflamação do intestino grosso (colite), que pode incluir sintomas como diarreia ou evacuações mais frequentes do que o habitual, fezes negras e pegajosas, tipo alcatrão, ou fezes com sangue ou muco, e dores de barriga fortes ou sensibilidade ao toque.
- Inflamação do fígado (hepatite), que pode incluir sintomas como náuseas ou vómitos, diminuição do apetite, dor do lado direito da barriga, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, urina escura ou hemorragias ou aparecimento de nódos negros mais facilmente do que o normal.
- Inflamação das glândulas hormonais (sobretudo a tiroide, a hipófise e as glândulas suprarrenais), que pode incluir sintomas como batimentos do coração rápidos, perda de peso, aumento da transpiração, aumento do peso, perda de cabelo, sensação de frio, prisão de ventre, voz mais grave, dores musculares, tonturas ou desmaios, dores de cabeça persistentes ou dores de cabeça involuntárias.
- Diabetes tipo 1, incluindo cetoacidose diabética (ácido no sangue produzido pela diabetes), que pode incluir sintomas como sensação de fome ou sede maior que o normal, necessidade de urinar mais vezes ou perda de peso, sensação de cansaço ou náuseas, dores de barriga, respiração acelerada e profunda, confusão, sonolência involuntária, hálito doce, sabor doce ou metálico na boca ou alterações no cheiro da urina ou do suor.
- Inflamação dos rins (nefrite), que pode incluir sintomas como alterações na quantidade ou na cor da urina.

- Inflamação da pele, que pode incluir sintomas como erupção na pele, comichão, bolhas, descamação ou feridas na pele e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, da garganta ou da zona genital.
- Inflamação do músculo do coração (miocardite), que pode incluir sintomas como falta de ar, batimento do coração irregular, sensação de cansaço ou dor no peito.
- Inflamação dos músculos (miosite), que pode incluir sintomas como dor ou fraqueza muscular.
- Inflamação da úvea, que é a camada por detrás da parte branca dos olhos (uveíte), que pode incluir alterações na visão.
- Inflamação do pâncreas (pancreatite), que pode incluir sintomas como dor abdominal, náuseas e vômitos.
- Inflamação da bexiga (cistite), que pode incluir sintomas como dor ao urinar e sangue na urina.
- Inflamação das articulações (artrite/artralgia), que pode incluir sintomas como dor, vermelhidão ou inchaço nas articulações ou danos permanentes nas articulações.
- Reações à perfusão, que podem incluir sintomas como febre, arrepios, comichão ou erupção na pele, náuseas e tensão arterial baixa.
- Problemas noutras partes do corpo (ver secção 4 «Efeitos indesejáveis possíveis»).

O seu médico pode dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações mais graves e reduzir os seus sintomas, suspender a dose seguinte de LOQTORZI ou parar o tratamento com LOQTORZI. Por vezes, estes sinais e sintomas surgem tardiamente, podendo aparecer semanas ou meses após a última dose. Antes do tratamento, o seu médico vai examinar o seu estado de saúde geral. Além disso, realizará análises ao sangue durante o tratamento.

Com a utilização de LOQTORZI, pode ocorrer rejeição de transplantes de órgão sólido (como transplantes de rim, pulmão, coração ou fígado) em doentes que tenham recebido este tipo de transplantes, ou complicações, incluindo doença de enxerto contra hospedeiro (DECH), em pessoas que receberam um transplante de medula óssea (células estaminais) que utilize células estaminais de um dador (alógeno). Estas complicações podem ser graves e podem levar à morte. Podem ocorrer se foi submetido a este tipo de transplante no passado ou se vier a sê-lo no futuro. O seu médico irá monitorizá-lo para detetar sinais e sintomas destas complicações, que podem incluir erupção na pele, inflamação do fígado, dor abdominal ou diarreia.

Crianças e adolescentes

LOQTORZI não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, pois não foi estudado em doentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e LOQTORZI

Informe o seu médico ou enfermeiro

- Se estiver a tomar medicamentos que suprimem o sistema imunitário, como corticosteroides (como prednisona). Estes medicamentos podem interferir com o efeito de LOQTORZI. Contudo, depois de ser tratado com LOQTORZI, o seu médico poderá dar-lhe corticosteroides para reduzir os efeitos indesejáveis que possa ter com LOQTORZI. Também lhe poderão ser administrados corticosteroides antes de receber LOQTORZI em associação com quimioterapia para prevenir e/ou tratar náuseas, vômitos e outros efeitos indesejáveis causados pela quimioterapia.
- Se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Não tome outros medicamentos durante o tratamento sem falar primeiro com o seu médico.

Gravidez

- Não deve receber LOQTORZI se estiver grávida, a menos que o seu médico o recomende especificamente.
- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.
- LOQTORZI pode causar efeitos nocivos ou a morte do feto.

- Se é uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a ser tratada com LOQTORZI e durante, pelo menos, 4 meses após a sua última dose.

Amamentação

- Se está a amamentar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.
- Não pode amamentar durante o tratamento e durante, pelo menos, 4 meses após a sua última dose de LOQTORZI.
- Não se sabe se LOQTORZI passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

LOQTORZI pode ter um efeito ligeiro na capacidade de condução de veículos ou utilização de máquinas, uma vez que tem como possíveis efeitos indesejáveis tonturas ou cansaço. Não conduza veículos nem utilize máquinas, a menos que tenha a certeza de que se sente bem.

LOQTORZI contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio». Contudo, antes de receber LOQTORZI, este é misturado com uma solução que contém sódio. Fale com o seu médico se estiver a seguir uma dieta baixa em sal.

LOQTORZI contém polissorbato 80

Este medicamento contém 1,2 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 6 ml, que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como é administrado LOQTORZI

LOQTORZI ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica, sob a supervisão de um médico experiente no tratamento do cancro.

A dose recomendada é de 240 mg de 3 em 3 semanas. O medicamento ser-lhe-á administrado pelo seu médico sob a forma de uma perfusão (gota a gota) numa veia. A perfusão demorará cerca de 60 minutos da primeira vez. Este tempo poderá baixar para cerca de 30 minutos nas doses seguintes.

O seu médico irá determinar quantos tratamentos são necessários.

LOQTORZI é administrado em associação com outros medicamentos anticancerígenos. Receberá LOQTORZI em primeiro lugar, seguido dos outros medicamentos.

Caso se tenha esquecido de uma consulta para receber LOQTORZI

Contacte o seu médico ou hospital imediatamente para voltar a marcar a sua consulta. É muito importante que não falhe uma administração deste medicamento.

Se parar de receber LOQTORZI

A paragem do seu tratamento pode parar o efeito do medicamento. Não pare o tratamento com LOQTORZI, a menos que tenha falado com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Cartão de Alerta do Doente

O Cartão de Alerta do Doente que o seu médico lhe deu contém informações importantes retiradas deste folheto informativo. É importante que tenha o Cartão de Alerta do Doente sempre consigo e que o mostre ao seu companheiro/a ou cuidadores.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis graves que podem resultar em hospitalização ou morte são indicados abaixo por frequência.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Inflamação dos pulmões (pneumonite)
- Inflamação da pele (reações cutâneas imunomediadas)
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Inflamação do músculo do coração (miocardite)
- Inflamação dos músculos (miosite)
- Inflamação do intestino grosso (colite)
- Inflamação das glândulas suprarrenais (insuficiência suprarrenal)
- Inflamação dos rins (nefrite)
- Diminuição do número de plaquetas (trombocitopenia imunomediada)
- Inflamação da tiroide (hipertiroidismo/tiroidite)
- Inflamação da glândula tiroide (hipotiroidismo)
- Inflamação das células produtoras de insulina (diabetes *mellitus*/hiperglicemia)
- Inflamação da hipófise (hipofisite)
- Reações à perfusão

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Inflamação do pâncreas (pancreatite)
- Inflamação da bexiga (cistite)
- Inflamação das articulações (artrite/artralgia)

Problemas noutras partes do corpo/Outros efeitos indesejáveis imunomediados (a frequência não pode ser estimada com base nos dados disponíveis relativos a toripalimab, mas foram notificados com esta classe de medicamentos)

- Inflamação do cérebro (encefalite), que pode incluir sintomas como confusão, febre, problemas de memória ou convulsões.
- Síndrome miasténica, uma doença em que os músculos enfraquecem e há uma fadiga rápida dos músculos
- Inflamação dos nervos, incluindo síndrome de Guillain-Barré: os sintomas podem incluir fraqueza nos músculos dos braços e das pernas ou dos músculos da face, visão dupla e formigamento nas mãos e nos pés
- Rabdomiólise, cujos sintomas podem incluir rigidez nos músculos e nas articulações e espasmos musculares
- Rejeição de órgão transplantado
- Inflamação da úvea (uveíte)

Se tiver algum destes efeitos indesejáveis graves, procure assistência médica urgente ou consulte um profissional de saúde imediatamente.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados em estudos clínicos com toripalimab:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- diminuição do apetite;
- perda de peso;
- fadiga (cansaço);
- pirexia (febre);
- tosse

- dor abdominal (dor de barriga);
- dor;
- náuseas (enjoo);
- vômitos;
- diarreia/colite (inflamação do intestino grosso);
- prisão de ventre;
- neuropatia (danos nos nervos);
- anemia (baixos níveis de glóbulos vermelhos);
- trombocitopenia (baixos níveis de plaquetas no sangue, os componentes que ajudam o sangue a coagular);
- leucopenia (baixos níveis de glóbulos brancos);
- neutropenia (baixos níveis de neutrófilos, um tipo de glóbulo branco);
- infecção do trato respiratório superior (infecção do nariz e da garganta);
- hiponatremia (baixos níveis de sódio no sangue);
- hipoproteïnemia (baixos níveis de proteínas no sangue);
- hipocalcemia (baixos níveis de potássio no sangue, que pode causar fraqueza, câibras, formiguelo e perturbações do ritmo do coração);
- hiperglicemia (altos níveis de açúcar no sangue);
- hiperuricemia (altos níveis de ácido úrico no sangue, um subproduto do metabolismo);
- hiperbilirrubinemia (altos níveis de bilirrubinas, um produto da decomposição dos glóbulos vermelhos, que pode provocar amarelamento da pele e dos olhos);
- proteinúria (excesso de proteína na urina);
- hematúria (sangue na urina);
- erupção cutânea, incluindo inflamação da pele, comichão, bolhas, descamação ou feridas na pele, problemas de pele do tipo acne;
- prurido (comichão);
- dor musculoesquelética (dos músculos e ossos);
- hipotireoidismo (glândula tireoide pouco ativa, com cansaço, aumento de peso e alterações da pele e do cabelo);
- arritmia (batimento cardíaco anormal ou irregular);
- resultados anormais nos testes de função do fígado;
- resultados anormais nos testes de função da tireoide;
- resultados anormais nos testes aos níveis de gorduras no sangue;
- resultados anormais nas análises à urina.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- vômitos; barriga inchada e distendida; refluxo ácido; sangue nas fezes;
- diminuição do número de evacuações ou bloqueio do intestino;
- feridas ou sensação de ardor na boca, nas gengivas, na garganta ou no esôfago; boca seca; dores de dentes
- atividade excessiva da glândula tireoide;
- arrepios, doença do tipo gripal;
- dores (nos músculos, ossos, gânglios linfáticos, peito);
- problemas nos olhos (olhos secos ou com comichão, cataratas);
- danos nos rins;
- falta de ar; inflamação dos pulmões, líquido em torno dos pulmões; sangrar do nariz, tossir sangue, congestão ou irritação do trato respiratório superior;
- diminuição do número de plaquetas (sangra ou faz nódos negros com mais facilidade);
- dificuldade em dormir; alterações do humor;
- suores noturnos; aumento da transpiração;
- inflamação dos nervos que causa dormência, fraqueza, formiguelo ou dor tipo queimadura; dores de cabeça; tonturas;
- infecção dos pulmões, infecção urinária, infecção (tipo ou localização desconhecidos), infecções dos ouvidos, infecção fúngica da boca, infecção pelo vírus do herpes;

- alteração da cor da pele em manchas (incluindo perda de pigmentação, vitiligo), perda de cabelo, pele seca, alterações da cor do cabelo, aumento da sensibilidade à luz solar, descamação ou feridas na pele;
- fraqueza muscular;
- inflamação do fígado;
- tensão arterial alta ou baixa; coágulos sanguíneos; dor oncológica (do cancro);
- doença do ouvido, dor de ouvido, zumbidos; perda de audição; visão turva;
- infecção dos pulmões, infecção do trato respiratório superior, infecção urinária.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- inflamação do estômago;
- inflamação do pâncreas;
- diabetes tipo 1, incluindo cetoacidose diabética;
- dores musculares;
- intolerância à temperatura, sede;
- dificuldade em respirar, pieira, rouquidão;
- congestão dos seios perinasais, alterações da voz;
- reações relacionadas com a perfusão do medicamento;
- alterações na sensação do paladar; sonolência; distúrbio da fala;
- conjuntivite, gengivite, infecções da pele e dos tecidos subcutâneos;
- inflamação das articulações; protrusão do disco; espasmos musculares;
- dor no fígado, inflamação da vesícula;
- diminuição da secreção das hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais; inflamação da hipófise, situada na base do cérebro; inflamação da tireoide;
- acumulação de líquido em torno do coração; inflamação do músculo do coração; danos no músculo do coração;
- hemorragia tumoral, rutura tumoral;
- inchaço dos órgãos genitais, inchaço do escroto;
- inflamação do olho (que causa dor e vermelhidão nos olhos), problemas na coordenação dos movimentos dos olhos; inchaço do nervo ótico;
- reação alérgica.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- gases na parede do intestino, perda de sensação na boca, língua inchada ou descolorada;
- inflamação das camadas que revestem os pulmões; aumento da quantidade de expectoração;
- espessamento das cordas vocais;
- diverticulite;
- inflamação da pele (espessamento da pele, por vezes com placas; comichão ou placas crónicas; dor na pele);
- inflamação dos músculos, que pode incluir dores ou fraqueza muscular (miosite) e pode estar associada a uma erupção cutânea (dermatomiosite);
- inflamação da gordura subcutânea, nódulos negros;
- atividade excessiva da glândula paratiroide; redução da atividade da hipófise;
- paralisia nas extremidades, perturbação da atenção;
- deformação na aorta;
- menstruação anormal;
- corrimento vaginal ou comichão ou dor na pele no exterior da vagina;
- perda de audição; sensação de desequilíbrio;
- inchaço e comichão nas pálpebras; hipermetropia;
- infecção (surto de hepatite B).

Consulte um profissional de saúde se tiver algum destes efeitos indesejáveis indicados imediatamente acima.

Alterações nos resultados dos exames

LOQTORZI, isoladamente ou em associação, pode causar alterações nos resultados dos exames realizados pelo seu médico. Estes incluem:

- testes de função do fígado anormais (incluindo o aumento das quantidades das enzimas do fígado no sangue, nomeadamente aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama-glutamilttransferase ou fosfatase alcalina);
- testes de função dos rins anormais (aumento das quantidades de creatinina ou outros produtos residuais, ácido úrico, ureia no sangue; aumento do número de células ou da quantidade de proteína na urina, quantidade anormal de produtos residuais na urina);
- aumento do nível da enzima que decompõe as gorduras e da enzima que decompõe o amido;
- diminuição da quantidade de potássio, cálcio, sódio, magnésio, cloreto, fosfato e proteína no sangue;
- aumento da quantidade de cálcio, potássio, magnésio, sódio ou fosfato no sangue;
- aumento do nível de enzimas musculares no sangue;
- testes de função da tiroide anormais; anticorpos antitiroide positivos; aumento de peso;
- níveis anormais de gorduras e proteína no sangue;
- alterações do equilíbrio ácido-base no sangue;
- diminuição de mais do que um tipo de células sanguíneas (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos, plaquetas);
- aumento dos glóbulos brancos, neutrófilos; contagem de eosinófilos anormal, contagem de plaquetas aumentada;
- aumento ou diminuição dos níveis de hormonas das glândulas endócrinas no sangue;
- testes ao coração anormais.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LOQTORZI

LOQTORZI ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica e os profissionais de saúde serão responsáveis pela sua conservação.

Se lhe for dada uma embalagem de LOQTORZI, deve conservá-la do seguinte modo:

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no rótulo do frasco para injetáveis. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Após a diluição, se a solução diluída não for utilizada imediatamente, pode ser conservada à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) até 8 horas ou entre 2 °C e 8 °C até 24 horas desde o momento da diluição até ao fim da administração. Estes períodos incluem o tempo desde a diluição até ao final da administração.
- Não utilize este medicamento se verificar partículas visíveis.
- Não guarde qualquer medicamento não utilizado para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de LOQTORZI

- A substância ativa é toripalimab.

Um frasco para injetáveis de 6 ml de concentrado para solução para perfusão contém 240 mg de toripalimab.

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 40 mg de toripalimab.

- Os outros componentes são ácido cítrico mono-hidratado, manitol, polissorbato 80, cloreto de sódio, citrato de sódio dihidratado (Secção 2 «LOQTORZI contém sódio») e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de LOQTORZI e conteúdo da embalagem

LOQTORZI é fornecido como uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelada, essencialmente livre de partículas visíveis.

Está disponível em embalagens com um frasco para injetáveis de vidro, contendo 6 ml de concentrado para solução para perfusão.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Deutschland

Topalliance Biosciences Europe Limited

Nederland

Topalliance Biosciences Europe Limited

Tel: +353 89 942 9116

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 30 14 40 00

Hrvatska

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

Ireland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Ísland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Sími: +353 89 942 9116

Italia

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

Κύπρος

Topalliance Biosciences Europe Limited
Τηλ: +353 89 942 9116

Latvija

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

Tel: +353 89 942 9116

Norge

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tlf: +353 89 942 9116

Österreich

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 35 22 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação

- Inspeccionar visualmente a solução para verificar a presença de partículas e descoloração. A solução é límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelada. Rejeitar o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.
- Diluir LOQTORZI antes da administração intravenosa.
- Retirar o volume necessário de LOQTORZI e injetá-lo lentamente num saco de perfusão de 100 ml contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Misturar a solução diluída por inversão suave. Não agitar. A concentração final da solução diluída deve estar entre 1 mg/ml e 3 mg/ml.

Administração

- Administrar a solução diluída por via intravenosa utilizando uma bomba de perfusão através de um filtro em linha (com poros de 0,2 ou 0,22 micrómetros).
- Primeira perfusão: administrar durante pelo menos 60 minutos.
- Perfusões seguintes: se, durante a primeira perfusão, não tiverem ocorrido reações associadas à perfusão, as perfusões seguintes podem ser administradas durante 30 minutos.
- Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha intravenosa.
- Quando administrado no mesmo dia que a quimioterapia, LOQTORZI deve ser administrado antes da quimioterapia.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.