

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LOQTORZI 240 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 240 mg de toripalimab.

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 40 mg de toripalimab.

Toripalimab este un anticorp monoclonal umanizat, de tip imunoglobulină G4 (IgG4), produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 6 ml conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu și 0,2 mg polisorbato 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, practic fără particule vizibile. Concentratul pentru soluție are un pH de 5,5 – 6,5 și osmolalitate de 260 – 340 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

LOQTORZI, în asociere cu cisplatină și gemcitabină, este indicat tratament de primă linie la pacienți adulți cu carcinom nazofaringian recurent care nu răspunde la tratament chirurgical sau radioterapie, sau carcinom nazofaringian metastatic.

LOQTORZI, în asociere cu cisplatină și paclitaxel, este indicat ca tratament de primă linie la pacienți adulți cu carcinom esofagian cu celule scuamoase în stadiu avansat, nerezecabil, recurent sau metastatic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici cu experiență în tratamentul cancerului.

Doze

Dozele recomandate din schema de tratament cu LOQTORZI sunt 240 mg la interval de 3 săptămâni (1x3 săptămâni) sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 60 de minute la prima administrare. Dacă în timpul primei administrări nu apar reacții importante legate de perfuzie, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp într-un interval de 30 de minute.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii, apariția toxicității inacceptabile sau cu o durată maximă de până la 24 de luni.

Modificări ale dozelor

Modificările recomandate pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse sunt prezentate în Tabelul 1.

A se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru alte medicamente care urmează a fi utilizate în asociere cu LOQTORZI.

Tabelul 1: Modificările recomandate în tratamentul cu LOQTORZI

Reacție adversă	Gravitate ¹	Modificare a tratamentului
Reacții adverse mediate imun		
Pneumonită	Gradul 2	Se amână administrarea ²
	Gradul 3 sau 4	Se oprește definitiv administrarea
Diaree/colită	Gradul 2 sau 3	Se amână administrarea ²
	Gradul 4	Se oprește definitiv administrarea
Hepatită	Creștere a valorilor de aspartataminotransferază (AST)/ alaninaminotransferază (ALT) peste 3 ori și până la 5 ori limita superioară a normalului (LSN) sau Creștere a valorilor de bilirubină peste 1,5 ori și până la 3 ori LSN	Se amână administrarea ²
	Creștere a valorilor de AST sau ALT peste 5 ori LSN sau Creștere a valorilor de bilirubină totală peste 3 ori LSN	Se oprește definitiv administrarea
Endocrinopatii	Insuficiență suprarenală sau hipofizită de gradul 2 – 4	Se amână administrarea până când pacientul este stabil clinic sub tratament de substituție hormonală ²
	Hipertiroidism sau tiroidită de gradul 3 sau 4	Se amână administrarea până când pacientul este stabil clinic sub tratament medicamentos adecvat
	Diabet zaharat de gradul 3 – 4	Se amână administrarea când pacientul este stabil clinic sub tratament hipoglicemiant (cu insulină)
	Hipotiroidism de gradul 1 – 4	Se administrează terapie de substituție hormonală fără întreruperea administrării toripalimabului
Nefrită cu disfuncție renală	Creștere a valorilor serice ale creatininei de gradul 2 – 3	Se amână administrarea ²

Reacție adversă	Gravitate ¹	Modificare a tratamentului
Reacții adverse mediate imun		
	Creștere a valorilor serice ale creatininei de gradul 4	Se oprește definitiv administrarea
Afecțiuni dermatologice exfoliative	Suspiciune de sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (TEN) sau reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)	Se amână administrarea ²
	Diagnostic confirmat de SJS, TEN sau DRESS	Se oprește definitiv administrarea
Miocardită	Gradul 2, 3 sau 4	Se oprește definitiv administrarea
Miozită	Gradul 2 – 3	Se amână sau se oprește definitiv administrarea în funcție de gravitate ²
	Gradul 4	Se oprește definitiv administrarea
Alte reacții adverse (care includ, dar nu se limitează la manifestări toxice neurologice, pancreatită, irită, uveită, cistită mediata imun și artrită inflamatorie mediata imun)	Gradul 2 – 3	Se amână sau se oprește definitiv administrarea în funcție de tip și de gravitate ²
	Gradul 4	Se oprește definitiv administrarea
Reacții legate de perfuzie		
Reacții legate de perfuzie	Gradul 1 sau 2	Se întrerupe perfuzia sau se reduce rata perfuziei
	Gradul 3 sau 4	Se oprește perfuzia Se oprește definitiv administrarea

¹ Pe baza Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCAE) ale Institutului Național de Cancer (NCI), versiunea 5.0

² Se reia administrarea de LOQTORZI la pacienții la care se obține ameliorarea până la gradul 0 – 1 după reducerea treptată a dozei de corticosteroizi. Se oprește definitiv administrarea dacă nu se obține ameliorarea sub gradul 1 în decurs de 12 săptămâni de la inițierea corticosteroizilor sau dacă nu se poate reduce doza de prednison până la 10 mg pe zi sau mai puțin (sau echivalent) în decurs de 12 săptămâni de la inițierea corticosteroizilor sau în caz de endocrinopatii care nu pot fi stabilizate clinic sub tratament de substituție hormonală.

Cardul pacientului

Toți medicii care prescriu LOQTORZI trebuie să-i informeze pe pacienți despre Cardul pacientului și să le explice ce trebuie să facă în cazul în care prezintă simptome de reacții adverse mediate imun. De asemenea, medicul trebuie să-i furnizeze fiecărui pacient Cardul pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele privind pacienții cu insuficiență renală severă sunt insuficiente pentru a face recomandări de dozaj (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru a face recomandări de dozaj (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea LOQTORZI la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

LOQTORZI este destinat numai pentru utilizare pe cale intravenoasă și trebuie administrat printr-o perfuzie. Prima perfuzie trebuie administrată în interval de 60 de minute folosind o pompă de perfuzie cu filtru în linie (cu mărimea porilor de 0,2 microni sau de 0,22 microni). Dacă la prima administrare nu apar reacții legate de perfuzie, perfuziile ulterioare pot fi administrate în interval de 30 de minute.

Nu administrați simultan alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.

În cazul în care se administrează în aceeași zi cu chimioterapia, LOQTORZI trebuie administrat înainte de chimioterapie.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții adverse mediate imun

La pacienții tratați cu anticorpi blocanți ai căii care implică receptorul 1 cu rol în controlul apoptozei/ligandul receptorului 1 cu rol în apoptoză (PD-1/PD-L1), care includ toripalimab, pot apărea reacții adverse mediate imun, care pot fi grave sau letale. În timp ce reacțiile adverse mediate imun apar de obicei în timpul tratamentului cu anticorpi blocanți ai PD-1/PD-L1, simptomele se pot manifesta de asemenea și după întreruperea tratamentului. Reacțiile adverse mediate imun pot apărea în orice organ sau țesut și pot afecta simultan mai multe sisteme ale corpului. Reacțiile adverse mediate imun semnificative enumerate la acest punct nu includ toate reacțiile mediate imun potențial grave sau letale.

Identificarea și abordarea terapeutică precoce a reacțiilor adverse mediate imun este esențială pentru utilizarea sigură a anticorpilor blocanți ai PD-1/PD-L1. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea simptomelor și semnelor de reacții adverse mediate imun. Modificările biochimice la nivelul enzimelor hepatice, creatininei și funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și periodic pe durata tratamentului. În cazul în care se suspectează reacții adverse mediate imun, trebuie efectuate analize corespunzătoare pentru a exclude alte cauze, printre care infecția. Trebuie instituit prompt tratament medicamentos și includerea consultațiilor medicale de specialitate, după cum este necesar.

Administrarea de toripalimab trebuie amânată sau oprită definitiv în funcție de tipul și gravitatea reacției adverse (vezi pct. 4.2). Dacă tratamentul cu toripalimab trebuie amânat sau oprit definitiv, se va administra terapie cu corticosteroizi sistemici (1 – 2 mg/kg corp/zi de prednison sau echivalent) până la ameliorarea de Gradul 1 sau mai mic. Dacă se suspectează miocardită, trebuie inițiat tratament cu corticosteroizi în doză mare (de exemplu, metilprednisolon 1 g/zi intravenos timp de 3 – 5 zile). Odată obținută ameliorarea de Gradul 1 sau mai mic, se inițiază reducerea treptată a dozei de corticosteroizi. La pacienții la care nu se obține controlul reacțiilor adverse mediate imun sub terapie cu corticosteroizi, trebuie luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice. În caz de endocrinopatii trebuie instituit tratament de substituție hormonală, după cum este necesar.

Tratamentul cu toripalimab poate fi reluat în termen de 12 săptămâni de la ultima doză de toripalimab, dacă reacția adversă s-a ameliorat până la gradul ≤ 1 și doza de corticosteroizi a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Tratamentul cu toripalimab trebuie oprit definitiv în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de gradul 3 recurente și în cazul oricărei reacții adverse toxice mediate imun de gradul 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Recomandările din ghiduri privind abordarea terapeutică reacțiilor adverse toxice care nu implică neapărat administrarea de corticosteroizi sistemici (de exemplu, endocrinopatii și reacții cutanate) sunt prezentate mai jos.

La pacienții cu boală autoimună (BAI) preexistentă, datele din studiile observaționale sugerează că riscul de reacții adverse mediate imun în urma tratamentului cu un inhibitor al punctului de control imunitar poate fi crescut, comparativ cu riscul la pacienții fără BAI preexistentă. În afară de aceasta, exacerbările BAI de bază au fost frecvente, însă majoritatea au fost de intensitate ușoară și abordabile terapeutic.

Pneumonită mediată imun

Toripalimab poate cauza pneumonită mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită. În cazul în care se suspectează pneumonita, aceasta trebuie confirmată prin radiografii și alte tehnici de imagistică, iar alte cauze trebuie excluse. Pacienții necesită abordare terapeutică cu modificare a tratamentului cu toripalimab și administrare de corticosteroizi, conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2 și instrucțiunile de tratament cu corticosteroizi de la pct. 4.4 de mai sus).

Colită mediată imun

Toripalimab poate cauza colită mediată imun, care se poate manifesta prin diaree (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și necesită abordare terapeutică cu modificare a tratamentului cu toripalimab și administrare de agenți antidiareici și corticosteroizi, conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2 și instrucțiunile de tratament cu corticosteroizi de la pct. 4.4 de mai sus). În cazurile de colită refractară la corticosteroizi, trebuie luată în considerare repetarea investigațiilor asociate infecțiilor pentru a exclude alte cauze. La pacienții tratați cu alți anticorpi blocați ai PD-1/PD-L1 care prezintă colită mediată imun refractară la corticosteroizi au fost raportate cazuri de infecție/reactivare a infecției cu citomegalovirus (CMV) sau de reactivare a acesteia.

Hepatotoxicitate și hepatită mediată imun

Toripalimab poate cauza hepatită mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări ale funcției hepatice, periodic și conform indicațiilor, pe baza evaluării clinice. Pacienții necesită abordare terapeutică prin modificare a tratamentului cu toripalimab (vezi pct. 4.2) și administrare de corticosteroizi, conform indicațiilor clinice (vezi instrucțiunile de tratament cu corticosteroizi de la pct. 4.4 de mai sus).

Endocrinopatii mediate imun

Insuficiență suprarenală

Toripalimab poate cauza insuficiență suprarenală primară sau secundară (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de insuficiență suprarenală. În caz de insuficiență suprarenală de gradul 2 – 4, administrarea toripalimab trebuie amânată până când pacientul este stabil clinic și manifestă efectele fiziologice ale terapiei de substituție hormonală (vezi pct. 4.2).

Hipofizită

Toripalimab poate cauza hipofizită mediată imun (vezi pct. 4.8). Hipofizita se poate manifesta prin simptome acute asociate cu efect de masă, cum ar fi cefalee, fotofobie sau defecte ale câmpului vizual. Hipofizita poate cauza insuficiență hipofizară. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipofizită. În caz de hipofizită de gradul 2 – 4, administrarea de toripalimab trebuie amânată până când pacientul este stabil clinic și manifestă efectele fiziologice ale terapiei de substituție hormonală (vezi pct. 4.2).

Tulburări tiroidiene

Toripalimab poate cauza tulburări mediate imun ale tiroidei (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de tulburări tiroidiene, înainte de tratament, periodic în timpul tratamentului și conform indicațiilor pe baza evaluării clinice.

Hipotiroidismul poate fi controlat prin terapie de substituție hormonală, fără a întrerupe administrarea toripalimab și fără administrare de corticosteroizi (vezi pct. 4.2). Tiroidita poate evolua cu sau fără disfuncție tiroidiană concomitentă. Tiroidita și hipertiroidismul pot fi abordate terapeutic simptomatic, ceea ce poate include supresie tiroidiană și/sau tratament cu corticosteroizi pentru tiroidită acută. Administrarea toripalimab trebuie amânată până când tiroidita sau hipertiroidismul de gradul ≥ 3 sunt controlate terapeutic cu medicamente și pacientul este stabil clinic. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hipotiroidismului care poate urma după hipotiroidism sau tiroidită. Funcția tiroidiană și nivelurile hormonale trebuie monitorizate pentru a asigura terapia de substituție hormonală adecvată.

Diabet zaharat de tip 1, care se poate manifesta prin cetoacidoză diabetică

Toripalimab poate cauza diabet zaharat de tip I mediat imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hipoglicemiei, precum și a altor semne și simptome ale diabetului. În diabetul zaharat de tip I trebuie inițiat tratament cu insulină conform indicațiilor clinice, iar la pacienții cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 administrarea toripalimab trebuie amânată. Tratamentul cu toripalimab poate fi reluat după ce obținerea controlului medicamentos al diabetului, care include tratament cu insulină și evoluție clinică stabilă a pacientului (vezi pct. 4.2).

Nefrită mediată imun

Toripalimab poate cauza nefrită mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări ale funcției renale, iar alte cauze ale disfuncției renale trebuie excluse. Tratamentul cu toripalimab trebuie modificat (vezi pct. 4.2) și inițiată terapia cu corticosteroizi, conform indicațiilor clinice (vezi instrucțiunile de tratament cu corticosteroizi de la pct. 4.4 de mai sus).

Reacții adverse cutanate mediate imun

Toripalimab poate cauza erupție cutanată sau dermatită mediate imun (vezi pct. 4.8). La pacienții tratați cu anticorpi blocați ai PD-1/PD-L1 au fost raportate cazuri de dermatită exfoliativă, care include sindromul Stevens-Johnson, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, și necroliză epidermică toxică.

Pacienții trebuie monitorizați pentru reacții adverse cutanate și necesită abordare terapeutică cu modificarea a tratamentului cu toripalimab (vezi pct. 4.2) și administrare de corticosteroizi, conform indicațiilor clinice (vezi instrucțiunile de tratament cu corticosteroizi de la pct. 4.4 de mai sus).

Miocardită mediată imun

Toripalimab poate cauza miocardită mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de miocardită. Dacă este suspectată miocardita, trebuie începută imediat terapia cu corticosteroizi în doză mare și efectuată fără întârziere consultul cardiologic teste diagnostice conform recomandărilor din ghidurile clinice actuale. Pacienții vor fi abordați terapeutic cu modificarea

tratamentului cu toripalimab (vezi pct. 4.2) și administrare de corticosteroizi, conform indicațiilor clinice (vezi instrucțiunile de tratament cu corticosteroizi de la pct. 4.4 de mai sus). Dacă evoluția clinică nu prezintă ameliorare în următoarele 48 de ore după instituirea tratamentului cu corticosteroizi, luați în considerare asocierea terapiei imunosupresoare.

Miozită mediată imun

Toripalimab poate cauza miozită mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de miozită. Dacă se suspectează miozita, monitorizați repetat nivelul de aldolază și creatinkinază serică și luați în considerare efectuarea testelor diagnostice conform recomandărilor din ghidurile clinice actuale. Pacienții necesită abordare terapeutică prin modificarea tratamentului cu toripalimab (vezi pct. 4.2) și administrare de corticosteroizi, conform indicațiilor clinice (vezi instrucțiunile de tratament cu corticosteroizi de la pct. 4.4 de mai sus).

Alte reacții adverse mediate imun

Având în vedere mecanismul de acțiune al toripalimabului, pot apărea alte reacții adverse mediate imun, care includ evenimente potențial grave (de exemplu, encefalită, neuropatie demielinizantă [inclusiv sindrom Guillain-Barré], sindrom miastenic, sarcoidoză, vasculită, rabdomioliză). Reacțiile adverse mediate imun semnificative clinic, raportate la mai puțin de 1 % de pacienți în cadrul studiilor clinice, includ pancreatită, irită, uveită, artrită inflamatorie mediată imun și cistită mediată imun. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de reacții adverse mediate imun și necesită abordare terapeutică prin modificarea tratamentului cu toripalimab (vezi pct. 4.2) și administrare de corticosteroizi, conform indicațiilor clinice (vezi instrucțiunile de tratament cu corticosteroizi de la pct. 4.4 de mai sus).

Reacții adverse legate de transplant

În contextul utilizării ulterioare introducerii pe piață, la pacienții tratați cu inhibitori ai PD-1 au fost raportate cazuri de rejet de transplant de organe solide. Tratamentul cu toripalimab poate crește riscul de rejet la primitorii de transplant de organe solide. La acești pacienți trebuie luate în considerare beneficiile tratamentului cu toripalimab în comparație cu riscul de posibil rejet de organ.

La pacienții care au primit un transplant alogenic de celule stem hematopoietice (HSCT) înainte sau după tratamentul cu un anticorp blocant al PD-1/PD-L1 se pot dezvolta alte complicații grave și letale. Complicațiile legate de transplant includ boala grefă-contra-gazdă (GVHD) hiperacută, GVHD acută, GVHD cronică, boală veno-ocluzivă hepatică după condiționare de intensitate redusă și sindrom febril care necesită corticosteroizi fără o cauză infecțioasă identificată. Aceste complicații pot apărea în ciuda terapiei de intervenție efectuate între blocarea PD-1/PD-L1 și HSCT alogenic. Pacienții trebuie urmăriți cu atenție pentru depistarea semnelor de complicații legate de transplant și pentru intervenție promptă. Trebuie luate în considerare beneficiile în comparație cu riscurile tratamentului cu un anticorp blocant al PD-1/PD-L1 înainte sau după un HSCT alogenic.

Reacții legate de perfuzie

Toripalimab poate cauza reacții severe și potențial letale legate de perfuzie (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de reacții legate de perfuzie. Pacienții necesită abordare terapeutică prin modificarea tratamentului cu toripalimab și tratament de susținere, conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2). În cazul pacienților cu reacții legate de perfuzie, se poate lua în considerare premedicația cu antipiretice și antihistaminice pentru reducerea riscului de reacții ulterioare legate de perfuzie.

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții cu infecții active (tuberculoză activă sau infecție cu virusul hepatitei B sau C sau cu virusul HIV), pacienții imunocompromiși (corticosteroizi sistemici în doză > 10 mg pe zi de echivalent de prednison în primele 2 săptămâni de la randomizare), pacienții cu boli autoimune sistemice (cu excepția hipotiroidismului sau a diabetului zaharat controlat terapeutic), pacienții cu metastaze ale sistemului nervos central active sau netratate cu status ECOG de performanță (PS) ≥ 2 (Eastern Cooperative Oncology Group, Grupul Estic de Cooperare în Oncologie) sau antecedente de boală pulmonară interstițială nu au fost eligibili pentru înrolare în studiile clinice cu toripalimab. Sunt

disponibile informații limitate provenind de la pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 5.2).

În absența altor date din literatura de specialitate, toripalimab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, și numai după o evaluare atentă a raportului dintre beneficii și riscuri pentru pacient.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține 1,2 mg de polisorbata 80 per fiecare flacon de 6 ml, care este echivalent cu 0,2 mg/ml. Polisorbata pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii convenționale privind interacțiunile. Deoarece toripalimabul este eliminat din circulație prin metabolizare, nu sunt anticipate interacțiuni între medicamente la nivel metabolic. Toripalimabul nu este substrat pentru citocromul P450 sau pentru transportorii substanțelor active. Toripalimab nu este o citokină, existând o probabilitate redusă ca acesta să fie un modulator al citokinelor. În plus, nu este anticipată interacțiunea farmacocinetică (FC) a toripalimabului cu substanțele active cu greutate moleculară mică. Nu există suficiente dovezi care să susțină interacțiunea mediata de anticorpi în urma clearance-ului nespecific prin degradare lizosomală.

Utilizarea de corticosteroizi sistemici sau a medicamentelor imunosupresoare înaintea inițierii administrării toripalimabului trebuie evitată din cauza potențialei interferențe a acestor medicamente cu activitatea farmacodinamică și cu eficacitatea toripalimabului. Cu toate acestea, tratamentul cu corticosteroizi sistemici sau cu alte imunosupresoare poate fi efectuat după inițierea administrării toripalimabului, pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun (vezi pct. 4.4). Corticosteroizii pot fi utilizați ca și premedicație, atunci când toripalimabul este utilizat în asociere cu tratament chimioterapic, ca profilaxie antiemetică și/sau pentru ameliorarea reacțiilor adverse ale chimioterapiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/contracepție

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode de contracepție eficiente în timpul tratamentului cu toripalimab și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de toripalimab.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea toripalimabului la femeile gravide. Nu există studii cu toripalimab la animale; cu toate acestea, studiile la animale au demonstrat că inhibarea căii care implică PD-1/PD-L1 poate determina creșterea riscului de rejet mediat imun al fătului aflat în proces de dezvoltare și poate avea ca efect decesul fătului (vezi pct. 5.3). Este cunoscut faptul că imunoglobulina umană G4 (IgG4) traversează bariera placentară; prin urmare, toripalimabul este posibil să treacă de la mamă la fătul aflat în rocesul de dezvoltare. Toripalimabul nu trebuie utilizat pe durata sarcinii sau la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazului în care beneficiile clinice depășesc riscul potențial.

Alăptarea

Nu se știe dacă toripalimabul este excretat în laptele uman. Este cunoscut faptul că anticorpii (inclusiv anticorpii IgG4) sunt excretați în laptele uman; nu poate fi exclus un risc pentru nou-născutul/sugarul alăptat. Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea/abținerea de la tratamentul cu toripalimab, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile terapiei pentru femeia care alăptează.

Dacă o femeie alege să urmeze tratamentul cu toripalimab, aceasta trebuie instruită să nu alăpteze în timpul administrării toripalimabului și încă cel puțin 4 luni după ultima doză de toripalimab.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor toripalimabului asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Toripalimabul are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La unii pacienți au fost raportate amețeală și oboseală după administrarea toripalimabului (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Toripalimab în asociere cu chimioterapie pe bază de platină (vezi pct. 4.2)

Siguranța toripalimabului în asociere cu chimioterapie pe bază de platină a fost evaluată la 403 pacienți cu carcinom nazofaringian (CNF) sau carcinom esofagian cu celule scuamoase (CECS) cărora li s-a administrat toripalimab 240 mg o dată la 3 săptămâni în cadrul studiului JUPITER-02 sau JUPITER-06. Durata mediană a tratamentului la acești pacienți a fost de 6,5 luni (interval 1 zi – 2,1 ani). Frecvențele indicate mai jos și în Tabelul 2 se bazează pe toate reacțiile adverse la medicament raportate, indiferent de legătura cauzală conform evaluării investigatorului. În această populație de pacienți, cele mai frecvente reacții adverse au fost anemie (44,9 %), leucopenie (41,7 %), neutropenie (39,0 %), trombocitopenie (30,3 %), greață (29,8 %), vărsături (27,3 %), scăderea poftei de mâncare (23,8 %), erupție cutanată (23,8 %), oboseală (23,6 %), rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (22,3 %), hipotiroidism (18,4 %), constipație (16,6 %), neuropatie (15,1 %), colită (14,1 %), pirexie (13,6 %), tuse (11,4 %), prurit (11,4 %), clearance renal al creatininei scăzut (11,2 %) și hiponatremie (10,2 %). Incidențele reacțiilor adverse de gradul 3 – 5 la pacienți cu CNF au fost de 81,5 % în cazul terapiei combinate cu toripalimab și de 83,9 % în cazul administrării doar a chimioterapiei, iar la pacienții cu CECS au fost de 24,9 % în cazul terapiei combinate cu toripalimab și 13,6 % în cazul administrării doar a chimioterapiei.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice cu administrare de toripalimab în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie sunt enumerate în Tabelul 2. Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 include doar reacțiile adverse la medicament legate de tratament. Frecvențele reacțiilor adverse raportate în studii clinice sunt bazate pe frecvențele evenimentelor adverse de orice cauză, unde o parte din evenimente adverse pot apărea din alte cauze decât medicamentul, de exemplu din cauza bolii, a altor medicamente sau din alte cauze. Reacțiile adverse raportate în studii clinice sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Informațiile privind siguranța se bazează pe datele de la 1 514 pacienți expuși la toripalimab (dintre care 1 100 de pacienți au fost expuși la toripalimab în monoterapie, iar 514 pacienți la toripalimab în asociere cu chimioterapie), cu o durată medie (interval de la 0,03 luni până la 35,9 luni) a expunerii la toripalimab de 7,0 luni și cu o durată mediană a expunerii de 3,7 luni (interval intercuartilic 8,7 luni), în cadrul a 15 studii clinice de fază 1, 2 sau 3. Vezi pct. 5.1 pentru informații privind caracteristicile demografice și caracteristicile inițiale ale participanților în studiile clinice principale.

În cazul în care toripalimabul se administrează în asociere cu chimioterapie, înainte de a iniția tratamentul consultați RCP pentru componentele corespunzătoare ale terapiei combinate.

Tabelul 2: Reacții adverse la pacienți tratați cu toripalimab

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecție a tractului respirator superior
Frecvente	Pneumonie, infecție a tractului urinar, infecție (fără specificarea locației sau patogenului), infecții la nivelul urechii ¹ , infecții dentare și ale țesutului moale oral ² , infecție cu herpes simplex/herpes zoster
Mai puțin frecvente	Conjunctivită, gingivită, infecții cutanate și ale țesutului subcutanat ³ , infecții cutanate, bacteriemie, infecție la nivelul degetelor de la picioare, paronichie/dermatofitoză la nivelul unghiei, osteomielită, tuberculoză pulmonară
Rare	Diverticulită, reactivare a infecției cu virusul hepatitic B, abces muscular, urosepsis
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente	Durere tumorală
Mai puțin frecvente	Hemoragie tumorală, ruptură tumorală
Rare	Sindrom mielodisplazic
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Anemie, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie
Frecvente	Leucocitoză, neutrofilie, limfopenie
Mai puțin frecvente	Coagulopatie, insuficiență medulară, mielosupresie
Rare	Eozinopenie, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate/boala serului
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente	Hipotiroidism
Frecvente	Hipertiroidism
Mai puțin frecvente	Tiroidită, insuficiență suprarenală/valori scăzute de cortizol, tulburare tiroidiană (cu excepția hipotiroidismului și a hipertiroidismului), hipofizită/sindrom de șa turcească goală
Rare	Hiperparatiroidism/insuficiență hipofizară
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Scăderea poftei de mâncare, hiponatremie, scădere ponderală, hipoproteinemie, hiperglicemie, hipopotasemie, hiperuricemie/gută
Frecvente	Hipocloremie, hipomagneziemie, hipocalcemie, hipofosfatemie, hiperpotasemie, hipercalcemie, hipoglicemie, deshidratare
Mai puțin frecvente	Dezechilibru electrolitic, hiperfosfatemie, hipernatremie, tulburare a echilibrului acido-bazic ⁴ , diabet zaharat, malnutriție, hipovolemie
Rare	Hipolipidemie
Tulburări psihice	
Frecvente	Hipersomnie/insomnie
Mai puțin frecvente	Depresie/disforie, anxietate
Rare	Tulburare psihică, boala ticurilor
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Neuropatie ⁵
Frecvente	Amețeală, cefalee, neurotoxicitate, disgeuzie
Mai puțin frecvente	Somnolență, sincopă, encefalopatie, epilepsie, tremor, afectare a memoriei, disartrie, tulburare a sistemului nervos, tulburare de vorbire
Rare	Tulburări de atenție, hemoragie intracraniană, paraplegie

Tulburări oculare	
Frecvente	Vedere încețoșată
Mai puțin frecvente	Inflamație oculară ⁶ , afectare a mișcării globilor oculari, edem papilar
Rare	Blefarosalazis, crize glaucomatociclitice (sindrom Posner-Schlossman), hipermetropie, hemoragie retiniană
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente	Tulburare la nivelul urechilor ⁷
Mai puțin frecvente	Vertij, surditate
Tulburări cardiace	
Foarte frecvente	Aritmie ⁸
Mai puțin frecvente	Efuziune pericardică, insuficiență cardiacă/disfuncție cardiacă, miocardită/miocardită mediată imun, afectare miocardică/ischemie miocardică, disconfort cardiac
Rare	Valvulopatie aortică, tulburare cardiacă
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipertensiune arterială, hipotensiune/hipotensiune arterială ortostatică, embolie și tromboză
Mai puțin frecvente	Flebită
Rare	Anevrism aortic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Tuse
Frecvente	Dispnee, pneumonită/boală pulmonară mediată imun/boală pulmonară interstițială, tulburări ale tractului respirator superior ⁹ , hemoptizie, epistaxis, efuziune pleurală, sughiț, disfonie, rinită alergică
Mai puțin frecvente	Congestie nazală, insuficiență respiratorie, bronhospasm, tulburări ale sinusurilor, pneumonie de aspirație, spută în exces, fistulă traheo-esofagiană
Rare	Hidrotorax, pleurezie, îngroșarea corzilor vocale
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață/dispepsie/eructații, vărsături, constipație/dischezie, colită/diaree, durere abdominală
Frecvente	Stomatită, distensie abdominală/flatulență, xerostomie, disfagie, durere dentară, hemoragie gastrointestinală, boală de reflux gastroesofagian/hiperclohidrie
Mai puțin frecvente	Obstrucție intestinală/crize subocluzive, gastrită, gastroenterită, obstrucție esofagiană, pancreatită, proctalgie, tulburare gastrică, ulcer gastric, tulburare gastrointestinală, dilatație gastrică, fistulă gastrică, hipoestezie orală
Rare	Fecalom, ulcer esofagian, tulburare pancreatică, pneumatoză intestinală, edem glotic, modificare de culoare a limbii
Tulburări hepatobiliare	
Foarte frecvente	Hiperbilirubinemie/icter
Frecvente	Hepatită ¹⁰ , creșterea nivelului de acizi biliari totali
Mai puțin frecvente	Durere hepatică, colecistită, steatoză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Erupție cutanată ¹¹ , prurit
Frecvente	Alopecie, vitiligo, tulburare de pigmentare
Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, afecțiuni a pielii, exfoliere a pielii, hiperhidroză, piele uscată, ulcerăție pe piele, modificări ale culorii părului, psoriazis, reacție de fotosensibilitate, hiperpigmentare a pielii

Rare	Dermatomiozită, leucodermie, neurodermatită, onicomadeză, durere cutanată, paniculită, pemfigus, purpura senilă, teleangiectazii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Durere musculo-scheletică
Frecvente	Slăbiciune musculară, artrită/scăderea amplitudinii mișcărilor articulare/periartrită
Mai puțin frecvente	Spasme musculare, protruzie a discului intervertebral, miozită
Rare	Formațiuni tumorale la nivelul membrilor
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Foarte frecvente	Proteinurie, hematurie
Frecvente	Afectare renală/nefropatie
Mai puțin frecvente	Polakiurie, hidronefroza, ectazie pielocaliceală, dilatare ureterală
Rare	cistită non-infecțioasă, hidroureter, afectare renală mediată imun
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	Hiperplazie benignă de prostată, mastodinie, edem genital, edem scrotal
Rare	Hipomenoree, menoragie, tulburare menstruală, menstruație neregulată, calcifiere prostatică, inflamație vulvovaginală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate, febră, durere ¹²
Frecvente	Edem, boală asemănătoare gripei, edem facial, frisoane, tulburare oculară ¹³
Mai puțin frecvente	Durere facială, umflare, intoleranță la căldură, sete
Rare	Reacții la locul de administrare, hiperplazie, durere legată de dispozitivul medical, eliminare de secreții
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice, rezultate anormale ale testelor funcției tiroidiene, valori crescute sau scăzute ale lipidelor, rezultate anormale ale analizei de urină ¹⁴
Frecvente	Clearance al creatininei scăzut, valori serice crescute ale creatininfosfokinazei/valori serice scăzute ale creatininfosfokinazei, valori serice crescute ale lactatdehidrogenazei, valori crescute ale amilazei serice, număr anormal de limfocite/număr anormal de monocite, valori serice crescute ale fosfatazei alcaline, valori serice crescute ale ureei, creștere în greutate, valori crescute ale lipazei, modificări pe electrocardiogramă, valori crescute ale proteinei C reactive, rezultat pozitiv al testului de determinare a hemoragiilor oculte, rezultate anormale ale investigațiilor cardiace ¹⁵
Mai puțin frecvente	Număr crescut de trombocite, rezultat pozitiv pentru anticorpi anti-tiroidieni, număr anormal de eozinofile, valori serice crescute ale prolactinei, valori serice scăzute ale testosteronului, valori serice crescute ale hormonului de stimulare foliculară, valori serice crescute ale hormonului luteinizant, scăderea debitului urinar
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Mai puțin frecvente	reacție legată de perfuzie, contuzie/afectare musculară, fractură de coaste

Termenii de mai jos reprezintă asocieri de evenimente care descriu mai degrabă o afecțiune medicală decât un singur eveniment.

¹Infecțiile la nivelul urechii includ mastoidită, miringită și otită medie.

²Infecțiile dentare și ale țesutului moale oral includ candidoză orală, pericoronarită și parodontită.

³Infecțiile cutanate și ale țesutului subcutanat includ celulită, foliculită și abces subcutanat.

⁴Tulburarea echilibrului acido-bazic include acidoză metabolică, alcaloză metabolică și tulburare metabolică.

⁵Neuropatia include anestezie, anosmie, furnicăături, hipoestezie, semnul lui Lhermitte, leziune nervoasă, neuropatie periferică, parestezie, parosmie, neuropatie periferică motorie, neuropatie periferică senzorială, paralizia nervului peronier, paralizia limbii, afecțiunea nervului VI, lezarea nervului VI și paralizia corzilor vocale.

⁶Inflamația oculară include inflamație la nivelul ochilor, irită, keratită și uveită.

⁷Tulburarea la nivelul urechilor include durere la nivelul urechilor, afecțiune a trompei lui Eustachio, hipoacuzie, inflamația urechii medii, otoree și tinitus.

⁸Pe baza unei interogări standardizate, inclusiv bradiaritmii și tahiaritmii.

⁹Tulburările tractului respirator superior include catar, uscăciune în gât, edem laringian, durere laringiană, obstrucție nazală, rinoree și iritație la nivelul gâtului.

¹⁰Hepatita include leziune hepatică indusă de medicamente, insuficiență hepatică, funcție hepatică anormală și hepatită mediată imun.

¹¹Erupția cutanată include dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, erupție medicamentoasă, eczemă, eritem, eritem multiform, dermatită la nivelul mâinii, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, papulă, erupție cutanată, erupție eritematoasă, erupție generalizată, erupție maculopapulară, erupție papulară, erupție pruriginoasă, erupție pustulară, erupție veziculară, placă cutanată, urticarie.

¹²Durerea include disconfort în piept, durere în piept, durere oculară, durere la nivelul ganglionilor limfatici, durere în piept de origine necardiacă și durere.

¹³Tulburarea oculară include cataractă, diplopie, uscăciune a ochilor, prurit ocular și umflare a ochilor.

¹⁴Rezultatele anormale ale analizei de urină includ prezența bilirubinei în urină, prezența cristalelor în urină, prezența glucozei în urină, valori urinare crescute ale ureei, cilindri urinari, prezența cilindrilor urinari, prezența sedimentului urinar, valori urinare crescute ale bilirubinei, prezența corpurilor cetonică în urină, valori crescute ale urobilinogenului în urină și prezența leucocitelor în urină.

¹⁵Rezultatele anormale ale investigațiilor cardiace includ valori serice crescute ale creatininfosfokinazei MB, valori crescute ale peptidului natriuretic cerebral și valori crescute ale troponinei.

Descrierea anumitor reacții adverse

Datele privind următoarele reacții adverse mediate imun se bazează pe informațiile provenind de la 403 pacienți cărora li s-a administrat toripalimab în doză de 240 mg o dată la 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie pe bază de platină și gemcitabină (n = 146) sau în asociere cu cisplatină și paclitaxel (n = 257). Recomandările de abordare terapeutică a acestor reacții adverse sunt prezentate la pct. 4.2 și 4.4.

Reacții adverse mediate imun (vezi pct. 4.4)

Pneumonită mediată imun

Pneumonita mediată imun a apărut la 3,2 % (13/403) dintre pacienții tratați cu toripalimab în cadrul studiilor JUPITER-02 și JUPITER-06, inclusiv 2 (0,5 %) reacții adverse de gradul 3 și 7 (1,7 %) reacții adverse de gradul 2. Timpul median până la debutul pneumonitei a fost de 5,4 luni (interval 1,3 – 16,6 luni). Durata mediană a fost de 2,8 luni (interval 0,8 – 20,9 luni). La 69,2 % (9/13) dintre pacienți s-au administrat corticosteroizi. Tratamentul cu toripalimab a fost oprit definitiv la 3 (0,7 %) pacienți și a fost amânat la 5 (1,2 %) pacienți. Pneumonita mediată imun s-a rezolvat la 31,0 % (4/13) dintre pacienți.

Colită mediată imun

Colita mediată imun a apărut la 0,7 % (3/403) dintre pacienții tratați cu toripalimab în cadrul studiilor JUPITER-02 și JUPITER-06, inclusiv 2 (0,5 %) reacții adverse de gradul 3 și 1 (0,2 %) reacție adversă de gradul 2. Timpul median până la debutul colitei a fost de 3,7 luni (interval 1,5 – 5,1 luni). Durata mediană a fost de 1,3 luni (interval 1,3 – 1,3 luni). La 66,7 % (2/3) dintre acești pacienți s-au administrat corticosteroizi. Tratamentul cu toripalimab a fost oprit definitiv la 2 (0,5 %) pacienți și a fost amânat la 1 (0,2 %) pacient. Colita mediată imun s-a rezolvat la 33 % (1/3) dintre acești pacienți.

Hepatotoxicitate și hepatită mediată imun

Hepatita mediată imun a apărut la 2,0 % (8/403) dintre pacienții tratați cu toripalimab în cadrul studiilor JUPITER-02 și JUPITER-06, inclusiv 2 (0,5 %) reacții adverse de gradul 4, 5 (1,2 %) reacții adverse de gradul 3 și 1 (0,2 %) reacție adversă de gradul 2. Timpul median până la debutul hepatitei a fost de 4,0 luni (interval 0,7 – 22,7 luni). Durata mediană a fost de 0,6 luni (interval 0,4 – 3,2 luni). La 7 dintre cei 8 (87,5 %) pacienți s-au administrat corticosteroizi. Tratamentul cu toripalimab a fost oprit

definitiv la 5 (1,2 %) pacienți și a fost amânat la 2 (0,5 %) pacienți. Hepatita mediată imun s-a rezolvat la 87,5 % (7/8) dintre acești pacienți.

Endocrinopatii mediate imun

Insuficiența suprarenală mediată imun a apărut la 0,2 % (1/403) dintre pacienții tratați cu toripalimab în cadrul studiilor JUPITER-02 și JUPITER-06, inclusiv 1 (0,2 %) reacție adversă de gradul 3. Timpul până la debutul reacției adverse a fost de 2,0 luni. La acest pacient s-au administrat corticosteroizi. Tratamentul cu toripalimab a fost oprit definitiv.

Tiroidita a apărut la 2,0 % (8/403) dintre pacienții tratați cu toripalimab în cadrul studiilor JUPITER-02 și JUPITER-06, inclusiv 4 (1,0 %) reacții adverse de gradul 2 și 4 (1,0 %) reacții adverse de gradul 1. Timpul median până la debutul tiroiditei a fost de 5,9 luni (interval 0,7 – 13,5 luni). Durata mediană a fost de 11,7 luni (interval 7,4 – 17,8 luni). La 1/8 (12,5 %) pacienți a fost necesară administrarea de corticosteroizi, iar la 5/8 (62,5 %) a fost necesară terapie de substituție hormonală. La 1/403 (0,2 %) pacienți tratamentul a fost oprit definitiv, iar la 1/403 (0,2 %) a fost întreruptă administrarea. Tiroidita s-a rezolvat la 12,5 % (1/8) dintre acești pacienți.

Hipertiroidismul a apărut la 2,0 % (8/403) dintre pacienții tratați cu toripalimab în cadrul studiilor JUPITER-02 și JUPITER-06, toate cazurile fiind reacții adverse de gradul 1. Timpul median până la debutul hipertiroidismului a fost de 6,5 luni (interval 1,5 – 12,5 luni). Durata mediană a fost de 1,4 luni (interval 0,7 – 3,7 luni).

Hipotiroidismul a apărut la 17,1 % (69/403) dintre pacienții tratați cu toripalimab în cadrul studiilor JUPITER-02 și JUPITER-06, 46 (11,4 %) de cazuri fiind reacții adverse de gradul 2 și 23 (5,7 %) de cazuri fiind reacții adverse de gradul 1. Timpul median până la debutul hipotiroidismului a fost de 5,9 luni (interval 1,2 – 20,7 luni). Durata mediană a fost de 3,2 luni (interval 0,4 – 30,6 luni). La 72,5 % (50/69) dintre pacienți a fost necesară terapia de substituție hormonală tiroidiană. La 1/69 (1,4 %) de pacienți s-au administrat corticosteroizi. Tratamentul cu toripalimab nu a fost oprit definitiv la niciun pacient și a fost întrerupt la 1,2 % (5/403) dintre pacienți.

Diabetul zaharat a apărut la 0,2 % (1/403) dintre pacienții tratați cu toripalimab în cadrul studiilor JUPITER-02 și JUPITER-06, inclusiv 1 (0,2 %) reacție adversă de gradul 3 și nicio reacție adversă de gradul 2. Timpul median până la debutul diabetului zaharat a fost de 0,7 luni. Pacientul nu a fost tratat cu corticosteroizi, dar a fost tratat cu insulină. Tratamentul cu toripalimab nu a fost oprit definitiv și nici nu a fost întrerupt la acest pacient.

Hipofizita a apărut la 0,2 % (1/403) dintre pacienții tratați cu toripalimab în cadrul studiilor JUPITER-02 și JUPITER-06, fiind observată 1 (0,2 %) reacție adversă de gradul 2. Timpul median până la debutul hipofizitei a fost de 23,7 luni. La acest pacient s-au administrat corticosteroizi și nu a fost oprit definitiv sau întrerupt tratamentul cu toripalimab.

Reacții adverse cutanate mediate imun

Reacțiile adverse cutanate mediate imun au apărut la 9,4 % (38/403) dintre pacienții tratați cu toripalimab în cadrul studiilor JUPITER-02 și JUPITER-06, inclusiv 12 (3,0 %) reacții adverse de gradul 3 și 8 (2,0 %) reacții adverse de gradul 2. Timpul median până la debutul reacțiilor adverse cutanate mediate imun a fost de 1,0 luni (interval 0,1 – 23,1 luni). Durata mediană a fost de 1,2 luni (interval 0,1 – 13,1 luni). Administrarea de corticosteroizi sistemici a fost necesară la 18,4 % (7/38) dintre pacienții cu reacții adverse cutanate mediate imun. Reacțiile adverse cutanate mediate imun au dus la oprirea definitivă sau la întreruperea tratamentului cu toripalimab la 1,5 % (6) dintre pacienți. Reacțiile adverse cutanate mediate imun s-au rezolvat la 73,7 % (28/38) dintre acești pacienți.

Miocardită mediata imun

Miocardita mediata imun a apărut la 0,7 % (3/403) dintre pacienții tratați cu toripalimab în cadrul studiilor JUPITER-02 și JUPITER-06, inclusiv 2 (0,5 %) reacții adverse de gradul 4 și 1 (0,2 %) reacție adversă de gradul 3. Timpul median până la debutul miocarditei mediate imun a fost de 1,7 luni (interval 1,4 – 4,1 luni). Durata mediană a fost de 1,3 luni (interval 1,0 – 1,6 luni). La toți cei trei pacienți cu miocardită mediata imun s-au administrat corticosteroizi. La doi pacienți tratamentul cu

toripalimab a fost oprit definitiv și la niciun pacient nu a fost întreruptă administrarea. Miocardita mediată imun s-a rezolvat la 33,3 % (1/3) dintre acești pacienți.

Miozită mediată imun

Miozita mediată imun a apărut la 0,5 % (2/403) dintre pacienții tratați cu toripalimab în cadrul studiilor JUPITER-02 și JUPITER-06, inclusiv 2 (0,5 %) reacții adverse de gradul 3 și nicio reacție adversă de gradul 2. Timpul median până la debutul miozitei mediate imun a fost de 2,5 luni (interval 1,2 – 3,9 luni). La cei doi pacienți cu miozită mediată imun s-au administrat corticosteroizi și la ambii tratamentul cu toripalimab a fost oprit definitiv.

Nefrită mediată imun

Nefrita mediată imun a apărut la 0,2 % (1/403) dintre pacienții tratați cu toripalimab în cadrul studiilor JUPITER-02 și JUPITER-06. Timpul până la debutul nefritei mediate imun a fost de 18,2 luni, iar durata acesteia a fost de 3,3 luni. La pacientul cu nefrită mediată imun (gradul 4) a fost necesară administrarea de corticosteroizi sistemici și nefrita a dus la oprirea tratamentului cu toripalimab. La acest pacient nefrita s-a rezolvat.

Alte reacții adverse mediate imun

Cistita mediată imun a apărut la 0,5 % (2/403) dintre pacienții tratați cu toripalimab în cadrul studiilor JUPITER-02 și JUPITER-06, inclusiv 1 (0,2 %) reacție adversă de gradul 3 și 1 (0,2 %) reacție adversă de gradul 1. Timpul median până la debutul cistitei mediate imun a fost de 5,0 luni (interval 3,4 – 6,6 luni). La pacientul cu cistită de gradul 3 a fost necesară terapia cu corticosteroizi și a fost oprit definitiv tratamentul cu toripalimab. La celălalt pacient nu a fost întreruptă administrarea. La pacientul cu cistită de gradul 3 la care s-a administrat terapie cu corticosteroizi cistita mediată imun s-a rezolvat.

Reacții legate de perfuzie

Dintre cei 403 pacienți tratați cu toripalimab în asociere cu chimioterapie pe bază de platină în cadrul studiilor JUPITER-02 sau JUPITER-06, reacțiile legate de perfuzie au apărut la 11 (2,7 %) pacienți, inclusiv reacții adverse de gradul 4 (0,2 %), de gradul 3 (0,2 %) și de gradul 2 (0,5 %).

Reacțiile legate de perfuzie au apărut în total la 28 (1,8 %) din 1514 pacienți tratați cu toripalimab, inclusiv reacții de gradul 4 (0,07 %) și de gradul 3 (0,13 %). Reacțiile legate de perfuzie au dus la oprirea definitivă a tratamentului cu toripalimab la 3 (0,2 %) pacienți. Simptomele frecvente de reacții legate de perfuzie includ febră, frisoane, erupție cutanată, prurit, greață și hipotensiune.

Imunogenitate

Ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există un potențial de imunogenitate. În rândul pacienților tratați cu toripalimab, anticorpii anti-toripalimab determinați de tratament au fost detectați la 8,7 % (128/1479) dintre pacienții evaluabili testați. Nu au fost identificate dovezi de efecte clinice relevante ale formării anticorpilor anti-toripalimab asupra parametrilor farmacocinetici ai medicamentului. Timpul median până la formarea anticorpilor antimedicaament (AAM) în toate studiile a fost de 46 de zile (interval 14 – 506 zile). Numărul de pacienți este insuficient pentru a evalua în mod adecvat efectele AAM asupra eficacității.

Vârștnici

Dintre cei 403 pacienți tratați cu toripalimab în asociere cu chimioterapie pe bază de platină în cadrul studiilor clinice, 73,2 % (295/403) aveau vârsta sub 65 de ani și 26,8 % (108/403) aveau vârsta de 65 de ani sau peste.

Nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește siguranța între pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani și pacienții mai tineri tratați cu toripalimab.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de reacții adverse și inițierea tratamentului simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, cod ATC: L01FF13

Mecanism de acțiune

Toripalimab este un anticorp monoclonal umanizat, de tip IgG4, care se leagă de receptorul PD-1 și blochează interacțiunea acestuia cu PD-L1 și PD-L2, determinând inhibarea răspunsului imun mediat de calea care implică PD-1, inclusiv a răspunsului imun antitumoral. Legarea liganzilor PD-1, PD-L1 și PD-L2, de receptorul PD-1 localizat pe limfocitele T inhibă proliferarea limfocitelor T, producerea de citokine și activitatea citotoxică.

Eficacitate și siguranță clinică

Carcinom nazofaringian

Eficacitatea toripalimabului în asociere cu cisplatină și gemcitabină a fost investigată în studiul JUPITER-02, un studiu randomizat, multicentric, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, la 289 de pacienți cu carcinom nazofaringian (CNF) în stadiu avansat local, metastatic sau recurent, care nu poate fi tratat cu terapii curative, netratați anterior cu chimioterapie sistemică pentru cancer recurent sau metastatic. În cazul pacienților cu CNF recurent tratați cu intenție curativă, trebuia să treacă o perioadă de cel puțin 6 luni de la ultima doză de radioterapie sau chimioterapie până la recurență. Pacienții cu alte boli autoimune decât hipotiroidism stabil sau diabet zaharat de tip I și pacienții la care era necesară imunosupresie sistemică nu au fost eligibili.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de PS ECOG (0 versus 1) și în funcție de stadiul bolii (recurentă versus metastatică) la intrarea în studiu. Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra unul dintre următoarele tratamente:

- Toripalimab 240 mg intravenos în Ziua 1 în asociere cu cisplatină 80 mg/m² în Ziua 1 și gemcitabină 1 000 mg/m² în Zilele 1 și 8 o dată la 3 săptămâni timp de 6 cicluri și, ulterior, toripalimab 240 mg o dată la 3 săptămâni sau
- Placebo intravenos în Ziua 1 în asociere cu cisplatină 80 mg/m² în Ziua 1 și gemcitabină 1 000 mg/m² în Zilele 1 și 8 o dată la 3 săptămâni timp de 6 cicluri și, ulterior, placebo o dată la 3 săptămâni.

Tratamentul cu toripalimab sau placebo a continuat până la progresia bolii conform criteriilor de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), v1.1 (cu excepția menționată mai jos), până la apariția toxicității inacceptabile sau timp de cel mult 2 ani. Administrarea toripalimabului după progresia radiografică a fost permisă în cazul prezenței beneficiilor pentru pacient, conform evaluării investigatorului. Evaluările tumorale au fost realizate o dată la 6 săptămâni în primele 12 luni și, ulterior, o dată la 9 săptămâni. Indicatorul principal al rezultatelor privind eficacitatea a fost supraviețuirea fără progresie (SFP), evaluată de o comisie independentă de evaluare în regim orb (Blinded Independent Review Committee, BIRC) pe baza RECIST v1.1.

Caracteristicile populației de studiu au fost următoarele: vârsta mediană de 48 de ani (interval: 19 – 72), 4,8 % cu vârsta de 65 de ani sau peste, 83 % bărbați, 100 % de rasă asiatică și PS ECOG de 0 (57 %) sau 1 (43 %). Aproximativ 86 % din populația de studiu aveau boală metastatică la randomizare, inclusiv următoarele subtipuri histologice de CNF: 98 % carcinom cu celule scuamoase necheratinizant, 1 % carcinom cu celule scuamoase cheratinizant și 1 % CNF neclasificat/alt subtip. Majoritatea pacienților (63 %) au avut un titru seric de virus Epstein-Barr (EBV) ≥ 2000 U/ml.

Studiul a arătat ameliorare semnificativă statistic în cazul SFP evaluate de BIRC și ale SG la pacienții randomizați pentru a li se administra toripalimab în asociere cu cisplatină/gemcitabină comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra cisplatină și gemcitabină în asociere cu placebo.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 3, Figura 1 și Figura 2 de mai jos.

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea în studiul JUPITER-02

Criterii finale de evaluare¹	Toripalimab + cisplatină/gemcitabină N = 146	Placebo + cisplatină/gemcitabină N = 143
Supraviețuirea fără progresie (SFP) evaluată de BIRC		
Numărul de evenimente SFP (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
SFP mediană, luni (Î 95 %)	21,4 (11,7, NE)	8,2 (7,0, 9,8)
Indice de risc (Î 95 %) ²	0,52 (0,37, 0,73)	
Valoarea p nominală ³	< 0,0001	
Supraviețuirea generală (SG)		
Numărul de decese (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
SG mediană, luni (Î 95 %)	NE (38,7, NE)	33,7 (27,0, 44,2)
Indice de risc (Î 95 %) ²	0,63 (0,45, 0,89)	
Valoarea p ³	0,0083	

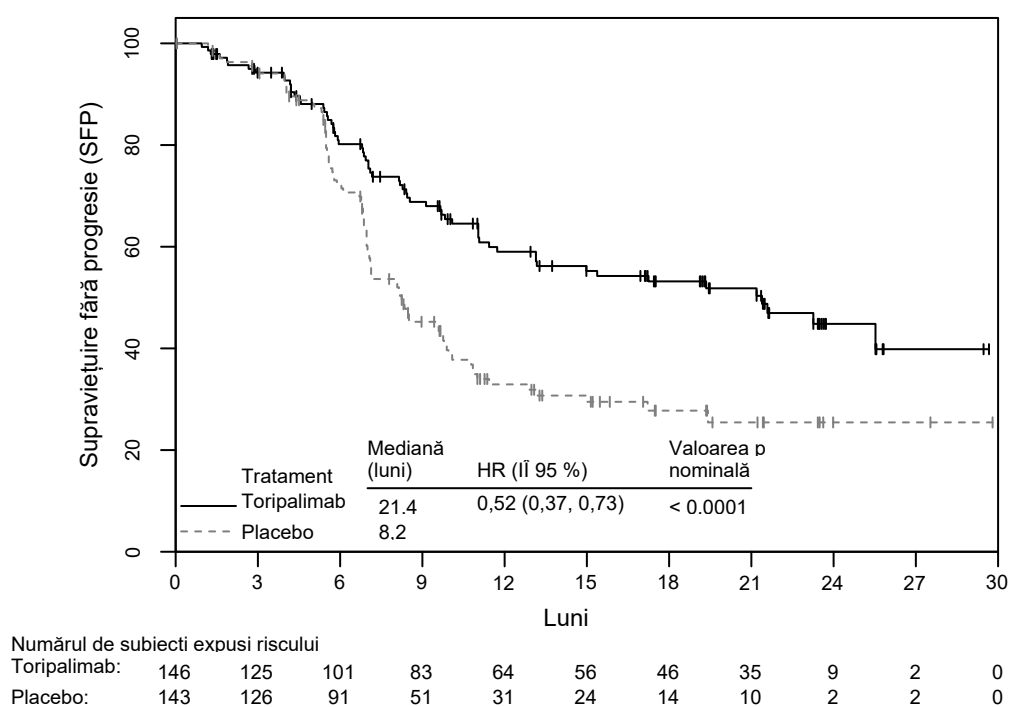
¹Analiza finală a valorilor SFP s-a bazat pe datele colectate până la 08 iunie 2021, iar analiza finală a valorii SG s-a bazat pe datele colectate până la 18 noiembrie 2022.

²Indicele de risc și intervalul de încredere al acestuia au fost calculate folosind un model stratificat de riscuri proporționale Cox.

³Valoarea p bilaterală, bazată pe un test log-rank stratificat.

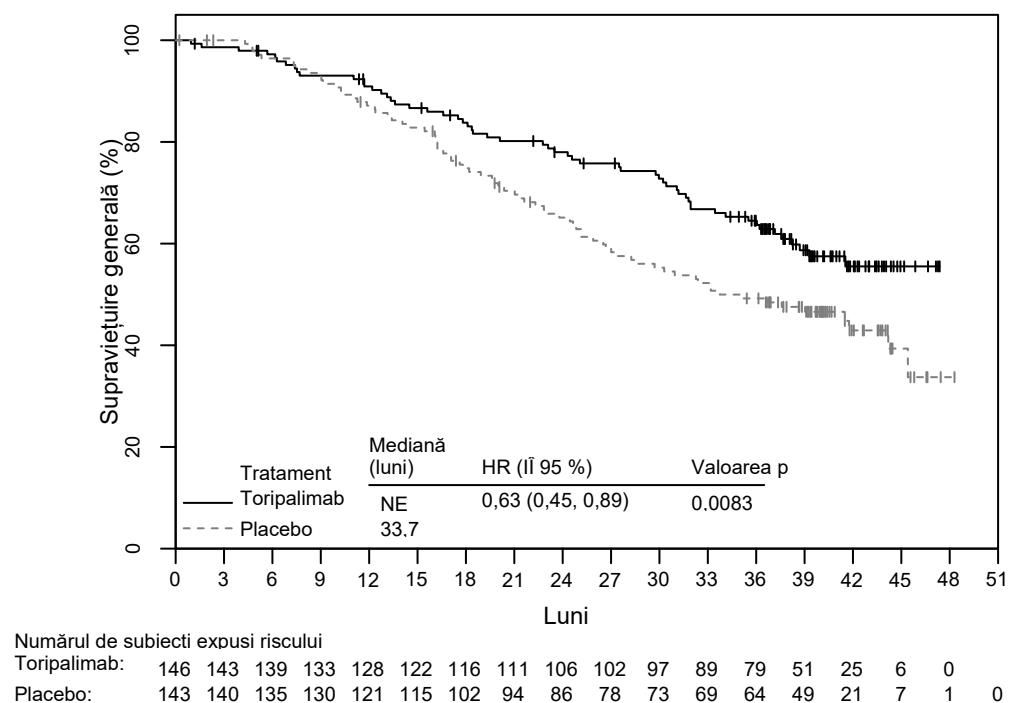
BIRC = comisie independentă de evaluare în regim orb; Î = interval de încredere; NE = neestimabil

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP evaluată de BIRC în studiul JUPITER-02



data limită de colectare a datelor: 08 iunie 2021

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală în studiul JUPITER-02



data limită de colectare a datelor: 18 noiembrie 2022

În analizele exploratorii de subgrup ale SFP și SG, magnitudinea efectelor tratamentului a părut similară în subgrupurile de pacienți pe baza expresiei PD-L1 sau a titrelor de EBV.

Vârstnici

Un procent redus de pacienți (4,8 %; 14/289) au avut vârsta ≥ 65 de ani. Datele sunt insuficiente pentru a trage concluzii cu privire la această populație.

Carcinom esofagian cu celule scuamoase

Eficacitatea toripalimabului în asociere cu paclitaxel și cisplatină a fost investigată în studiul JUPITER-06, un studiu randomizat, multicentric, desfășurat într-o sigură regiune, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, la 514 pacienți cu carcinom esofagian cu celule scuamoase (CECS) în stadiu avansat local, metastatic sau recurent, netratați anterior cu chimioterapie sistemică pentru cancer recurent sau metastatic. În cazul pacienților cu CECS recurent tratați cu intenție curativă, trebuia să treacă o perioadă de cel puțin 6 luni de la ultima doză de radioterapie, chimioterapie sau chimioradioterapie adjuvantă sau neoadjuvantă până la recurență sau cel puțin 12 luni de la ultima doză de chimioterapie/chimioradioterapie adjuvantă cu paclitaxel și cisplatină. Pacienții cu alte boli autoimune decât hipotiroidism stabil sau diabet zaharat de tip I și pacienții la care era necesară imunosupresie sistemică nu au fost eligibili.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de PS ECOG (0 versus 1) și în funcție de radioterapie anterioară (da versus nu). Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra unul dintre următoarele tratamente:

- Toripalimab 240 mg intravenos în asociere cu paclitaxel 175 mg/m² intravenos și cisplatină 75 mg/m² intravenos în Ziua 1 o dată la 3 săptămâni timp de 4 – 6 cicluri și, ulterior, toripalimab 240 mg o dată la 3 săptămâni sau
- Placebo intravenos în asociere cu paclitaxel 175 mg/m² intravenos și cisplatină 75 mg/m² intravenos în Ziua 1 o dată la 3 săptămâni timp de 4 – 6 cicluri și, ulterior, placebo o dată la 3 săptămâni.

Tratamentul cu toripalimab sau placebo a continuat până la progresia bolii conform RECIST v1.1, până la apariția toxicității inacceptabile (cu excepția menționată mai jos) sau timp de cel mult 2 ani. Evaluările tumorale au fost realizate o dată la 6 săptămâni în primele 12 luni și, ulterior, o dată la 9 săptămâni. Criteriile finale de evaluare co-principale au fost supraviețuirea fără progresie (SFP), evaluată de o comisie independentă de evaluare în regim orb (Blinded Independent Review Committee, BIRC) pe baza RECIST v1.1 și SG.

Caracteristicile populației de studiu au fost următoarele: vârsta mediană de 63 de ani (interval: 20 – 75), 38 % cu vârsta de 65 de ani sau peste, 85 % bărbați, 100 % de rasă asiatică și PS ECOG de 0 (26 %) sau 1 (74 %). Șaptezeci și nouă procente de pacienți aveau boală metastatică la intrarea în studiu.

Rezultatele analizei finale a SFP evaluate de BIRC au demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP. La analiza finală a SG (data limită de colectare a datelor 23 februarie 2023), studiul a demonstrat îmbunătățirea constantă a SG (HR 0,72; ÎI 95 % 0,58 – 0,88).

Rezultatele privind eficacitatea, SG și SFP evaluată de BIRC, sunt rezumate în Tabelul 4, Figura 3 și Figura 4 de mai jos.

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea în studiul JUPITER-06

	Toripalimab + paclitaxel/cisplatină N = 257	Placebo + paclitaxel/cisplatină N = 257
Supraviețuirea generală (SG)¹		
Numărul de evenimente SG (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
SG mediană, luni (Î 95 %)	17,7 (14,6, 20,8)	12,9 (11,6, 14,1)
Indice de risc (Î 95 %) ²	0,72 (0,58, 0,88)	
Valoarea p ³	0,0016	
Supraviețuirea fără progresie (SFP) evaluată de BIRC⁴		
Numărul de evenimente SFP (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
SFP mediană, luni (Î 95 %)	5,7 (5,6, 7,0)	5,5 (5,2, 5,6)
Indice de risc ² (Î 95 %)	0,58 (0,46, 0,74)	
Valoarea p ³	< 0,0001	

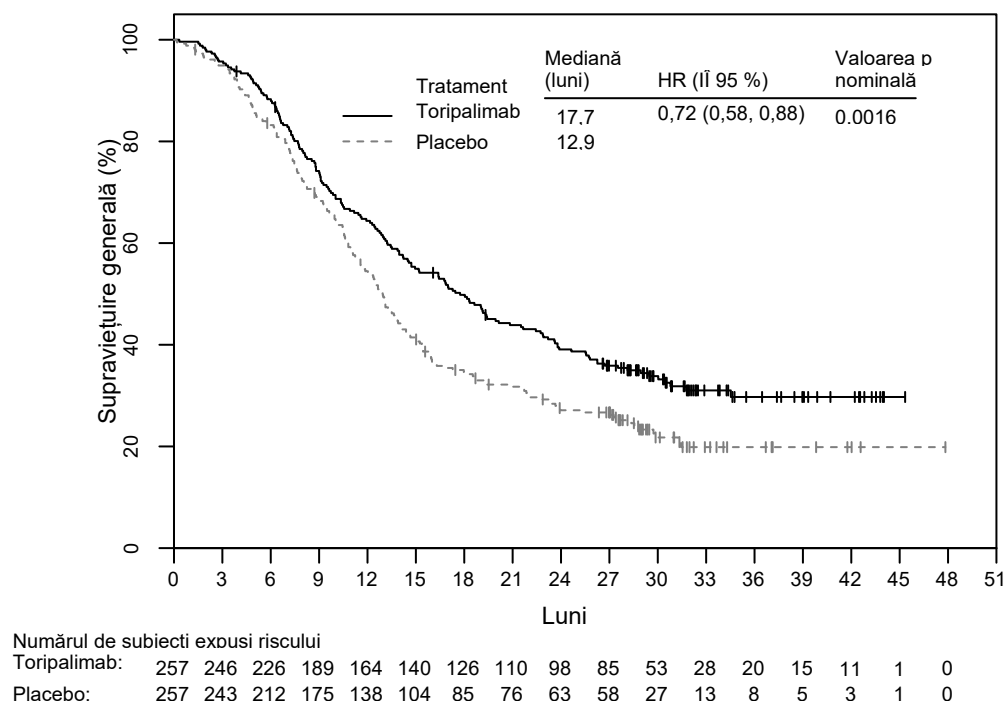
¹Data limită de colectare a datelor pentru analiza finală a SG a fost 23 februarie 2023.

²Indicele de risc și intervalul de încredere al acestuia au fost calculate folosind un model stratificat de riscuri proporționale Cox.

³Valoarea p bilaterală, bazată pe un test log-rank stratificat.

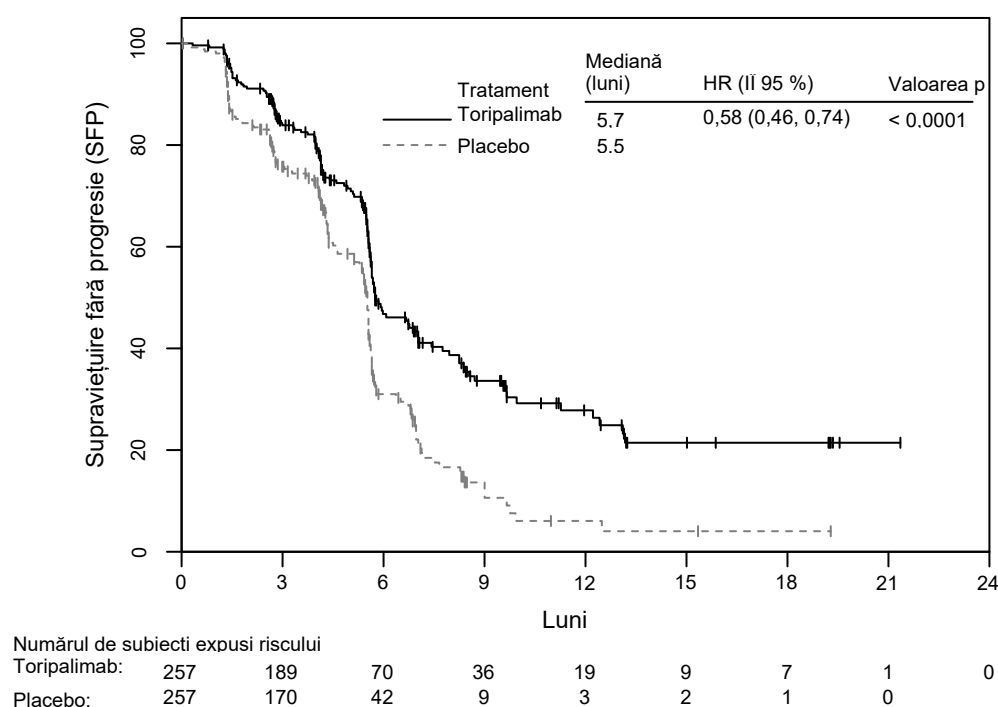
⁴Data limită de colectare a datelor pentru analiza finală a SFP a fost 22 martie 2021.

BIRC = comisie independentă de evaluare în regim orb; Î = interval de încredere

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală în studiul JUPITER-06

data limită de colectare a datelor: 23 februarie 2023

Figura 4: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP evaluată de BIRC în studiul JUPITER-06



data limită de colectare a datelor: 22 martie 2021

Eficacitatea și statusul PD-L1

În analizele exploratorii de subgrup ale SFP și SG, amploarea efectelor tratamentului a părut similară în subgrupurile de pacienți pe baza expresiei PD-L1.

Vârșnici

Au fost 195 de pacienți (38 %) cu vârsta de 65 de ani sau peste. Nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește eficacitatea între pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani și pacienții mai tineri, tratați cu toripalimab în asociere cu paclitaxel/cisplatină.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu LOQTORZI la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tuturor afecțiunilor din categoria de tumori maligne (cu excepția tumorilor SNC, a tumorilor țesutului hematopoietic și limfoid și a melanomului) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai toripalimabului au fost caracterizați cu ajutorul analizelor farmacocinetice populaționale care au inclus date de la 574 de pacienți din 5 studii clinice cu diverse tumori solide cărora li s-au administrat doze fixe (între 80 și 480 mg 1 dată la fiecare 2 săptămâni sau 1 dată la fiecare 3 săptămâni) sau doze calculate în funcție de greutatea corporală (interval: 1 – 10 mg/kg 1 dată la fiecare 2 săptămâni), inclusiv 92 de pacienți cu CNF și 236 de pacienți cu CECS cărora li s-a administrat toripalimab în doze de 240 mg o dată la 3 săptămâni în cadrul studiilor JUPITER-02 și, respectiv, JUPITER-06.

Parametrii farmacocinetici ai toripalimabului sunt prezentați ca medie geometrică (coeficient de variație [CV] %), dacă nu se specifică altfel.

Absorbție

Toripalimab este administrat pe cale intravenoasă; prin urmare, acesta este complet biodisponibil.

Distribuție

Toripalimab este distribuit în principal în plasmă, cu o medie geometrică a volumului de distribuție la starea de echilibru de aproximativ 3,8 l (CV = 27,4 %).

Metabolizare

Nu s-au efectuat studii specifice privind metabolizarea. Întrucât este un anticorp monoclonal, se anticipează metabolizarea toripalimabului în peptide mici, aminoacizi și carbohidrați mici prin căi catabolice sau prin endocitoză mediată de receptori. Producții de degradare sunt eliminați prin excreție renală sau reintegrați în rezerva de nutrienți fără efecte biologice.

Eliminare

Farmacocinetica toripalimabului a respectat un model bicompartimental cu clearance (Cl) dependent de timp. Cl mediu a fost de 12,01 ml/h (CV = 27 %) după prima doză și de 8,49 ml/oră (CV = 24,4 %) la starea de echilibru. Valoarea medie geometrică (CV %) a timpului de înjumătățire este de 14 zile (32,5 %) la starea de echilibru în cazul administrării toripalimabului în doză de 240 mg 1 dată la fiecare 3 săptămâni.

Liniaritate/non-liniaritate

Expunerea la toripalimab, exprimată prin concentrații maxime (C_{max}), a crescut proporțional cu doza în intervalul de doze între 80 și 480 mg 1x/2 săpt. Media geometrică a concentrațiilor minime (C_{min}) la starea de echilibru estimată pe baza modelului FC populațional a fost de 26,3 μg/ml la pacienții tratați cu doze de 240 mg o dată la 3 săptămâni. Acumularea medie a C_{min} la starea de echilibru este de 2,7 ori mai mare comparativ cu C_{min} după prima doză.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Relațiile expunere-răspuns în ceea ce privește eficacitatea toripalimabului sunt, în esență, constante în intervalul de expuneri obținut la pacienții cu carcinom nazofaringian în studiul JUPITER-02 și la pacienții cu CECS în studiul JUPITER-06. Relațiile expunere-răspuns în ceea ce privește siguranța toripalimabului au demonstrat un raport negativ (invers) în intervalul de expuneri obținut; cu toate acestea, fenomenul respectiv este, probabil, un artefact care reflectă acumularea de toripalimab.

La expuneri mai mici decât valorile medii ale concentrațiilor minime după prima doză și la starea de echilibru după administrarea dozei de 240 mg 1 dată la fiecare 3 săptămâni a fost realizată ocuparea completă anticipată a receptorilor PD-1 în celulele imune.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai toripalimabului în funcție de vârstă (interval: între 19 și 85 de ani), greutate corporală (interval: între 39 și 164 kg), sex, chimioterapie concomitentă, insuficiență renală ușoară sau moderată, insuficiență hepatică ușoară, încărcătură tumorală și cancer primar.

Insuficiență renală

Efectele insuficienței renale evaluate pe baza clearance-ului estimat al creatininei asupra clearance-ului și a volumului de distribuție ale toripalimabului au fost evaluate cu ajutorul analizelor farmacocinetice populaționale. Nu au fost identificate diferențe în ceea ce privește clearance-ul sau volumul de distribuție între pacienții cu insuficiență renală ușoară (Cl cr 60 – 89 ml/min, n = 483) sau moderată (30 – 59 ml/min; n = 114) și pacienții cu funcție renală normală. Efectele insuficienței renale severe (Cl cr 15 – 29 ml/min) asupra parametrilor farmacocinetici ai toripalimabului nu au fost studiate.

Insuficiență hepatică

Efectele insuficienței hepatice, evaluate pe baza Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE) pentru clasificarea disfuncției hepatice, asupra clearance-ului și a volumului de distribuție ale toripalimabului au fost evaluate cu ajutorul analizelor farmacocinetice populaționale. Nu au fost observate diferențe în ceea ce privește volumul de distribuție între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (gradul 1, n = 166) (valori de bilirubină totală

de până la 1,5 ori peste limita superioară a normalului (LSN) sau valori de bilirubină totală în limitele normale și valori de aspartataminotransferază (AST) sau alaninaminotransferază (ALT) > 1 și ≤ 3 ori peste LSN) și pacienții cu funcție hepatică normală. În studiile clinice ale toripalimabului au fost înrolați puțini pacienți cu insuficiență hepatică moderată (gradul 2, $n = 1$; valori de bilirubină totală $> 1,5$ până la 3 ori peste LSN și orice valori de AST) și nu a fost înrolat niciun pacient cu insuficiență hepatică severă (gradul 3; valori de bilirubină totală > 3 ori peste LSN și orice valori ale AST).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea potențialului carcinogen sau genotoxic al toripalimabului.

Nu au fost efectuate studii cu toripalimab privind funcția de reproducere la animale pentru a evalua efectele acestuia asupra reproducerii și a dezvoltării fetale. O funcție centrală a căii care implică PD-1/PD-L1 este de a proteja sarcina prin menținerea toleranței imune materne față de făt. La modele murine de gestație s-a demonstrat că blocarea semnalelor PD-L1 perturbă toleranța față de făt și duce la creșterea riscului de pierdere fetală.

Nu au fost efectuate studii cu toripalimab privind fertilitatea. În studii toxicologice cu doze repetate cu durată de 4 săptămâni și 26 de săptămâni, efectuate la maimuțe cynomolgus, nu au fost observate efecte adverse sau semnificative la nivelul organelor reproducătoare masculine și feminine. Cu toate acestea, animalele respective nu au atins, probabil, maturitatea sexuală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat
Manitol
Polisorbat 80
Clorură de sodiu
Citrăt de sodiu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis
3 ani.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării, după diluare, a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore la temperaturi de la 2 °C până la 8 °C sau de la 20 °C până la 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de diluare exclude riscurile contaminării microbiene. Dacă nu se utilizează imediat, intervalele de timp și condițiile de păstrare constituie responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela.
A se păstra în cutia originală pentru a se proteja de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă borosilicată neutră de tip I închis ermetic cu dop de cauciuc clorobutilic și sigilat cu un capac detașabil de 20 mm (din aluminiu), conținând 6 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea

- Inspectați vizual soluția pentru depistarea particulelor sau a modificărilor de culoare. Soluția este transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Aruncați flaconul dacă sunt vizibile particule.
- Diluați LOQTORZI înainte de administrarea intravenoasă.
- Extrageți volumul necesar de LOQTORZI și injectați lent într-o pungă de perfuzie cu volumul de 100 ml care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Amestecați soluția diluată prin răsturnare cu grijă. Nu agitați. Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 1 mg/ml și 3 mg/ml.

Administrarea

- Administrați soluția diluată intravenos, folosind o pompă de perfuzie cu filtru steril în linie (cu mărimea porilor de 0,2 microni sau de 0,22 microni).
- Prima perfuzie: administrați timp de cel puțin 60 de minute.
- Perfuziile ulterioare: dacă în timpul primei perfuzii nu apar reacții legate de perfuzie, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 de minute.
- Nu administrați simultan alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.
- În cazul în care se administrează în aceeași zi cu chimioterapia, LOQTORZI trebuie administrat înainte de chimioterapie.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1853/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19-09-2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este comercializat LOQTORZI, toți profesioniștii din domeniul sănătății care se așteaptă să prescrie și să utilizeze LOQTORZI au acces la/li se pune la dispoziție cardul de avertizare al pacientului.

Cardul de avertizare al pacientului trebuie să conțină următoarele informații esențiale:

- Tratamentul cu LOQTORZI poate crește riscul de:
 - Pneumonită mediată imun
 - Colită mediată imun
 - Hepatită mediată imun
 - Nefrită mediată imun
 - Endocrinopatii mediate imun
 - Reacții adverse cutanate mediate imun
 - Alte reacții adverse mediate imun
- Semnele și simptomele problemelor de siguranță și când trebuie solicitată asistența unui profesionist din domeniul sănătății.
- Detaliile de contact ale prescriptorului LOQTORZI
- Importanța respectării instrucțiunii de a purta întotdeauna cu sine Cardul de avertizare al pacientului și de a-l prezenta la toate vizitele medicale celorlalți profesioniști din domeniul sănătății decât prescriptorului (de exemplu, cadrelor medicale din serviciul de urgență).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LOQTORZI 240 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
toripalimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține 40 mg de toripalimab.
Un flacon de 6 ml conține 240 mg de toripalimab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat, manitol, polisorbit 80, clorură de sodiu, citrat de sodiu dihidrat, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

240 mg/6 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Utilizare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului diluat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1853/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LOQTORZI 240 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
toripalimab
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

240 mg/6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

LOQTORZI 240 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă toripalimab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați la dumneavoastră cardul de avertizare al pacientului în timpul tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este LOQTORZI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze LOQTORZI
3. Cum vi se administrează LOQTORZI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează LOQTORZI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este LOQTORZI și pentru ce se utilizează

LOQTORZI conține substanța activă toripalimab, care este un anticorp monoclonal, un tip de proteină concepută pentru a recunoaște și a se atașa de o anumită substanță țintă din organism.

LOQTORZI este utilizat la adulți pentru a trata:

- un tip de cancer al capului și gâtului denumit cancer nazofaringian care debutează în partea superioară a gâtului, în spatele nasului și în apropiere de baza craniului. Se utilizează atunci când cancerul s-a răspândit la alte părți ale corpului sau a reapărut după tratamentul anterior și nu poate fi îndepărtat chirurgical.
- un tip de cancer al esofagului denumit cancer esofagian cu celule scuamoase. Se utilizează atunci când cancerul nu poate fi îndepărtat chirurgical, a reapărut după tratament anterior sau s-a răspândit la alte părți ale corpului.

LOQTORZI se administrează în combinație cu alte medicamente împotriva cancerului. Este important să citiți și prospectele acestor medicamente. Dacă aveți întrebări despre LOQTORZI sau despre aceste alte medicamente, vă rugăm să le adresați medicului dumneavoastră.

Substanța activă din LOQTORZI, toripalimab, acționează prin atașarea de o proteină țintă denumită receptorul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-1). PD-1 poate dezactiva limfocitele T (un tip de leucocite din componența sistemului imunitar, care asigură protecția naturală a organismului), ceea ce poate împiedica sistemul imunitar să lupte cu cancerul. Atașându-se de PD-1, toripalimab blochează activitatea acestuia și îl împiedică să dezactiveze limfocitele T. Acest lucru ajută la creșterea activității limfocitelor T împotriva cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze LOQTORZI

Nu trebuie să vi se administreze LOQTORZI

- dacă sunteți alergic la toripalimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze LOQTORZI, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- aveți o boală autoimună (o boală în care organismul își atacă propriile celule)
- aveți probleme pulmonare sau respiratorii (stare denumită pneumonită)
- vi s-a spus că tumoarea dumneavoastră s-a răspândit la creier
- aveți o infecție virală activă a ficatului, inclusiv hepatita B (HVB) sau hepatita C (HCV)
- aveți tuberculoză (TB) activă
- aveți infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA)
- aveți probleme cu ficatul
- aveți probleme cu rinichii
- ați avut un transplant de organ solid sau de măduvă osoasă (celule stem) cu utilizarea de celule stem de la donator (alogenic)
- luați în prezent medicamente care vă suprimă sistemul imunitar. Exemple ale acestor medicamente pot include corticosteroizii, cum ar fi prednisonul.

LOQTORZI acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar. Vă poate cauza inflamație în unele părți ale corpului. Riscul dumneavoastră pentru aceste reacții adverse poate fi crescut dacă aveți deja o boală autoimună (o afecțiune în care corpul își atacă propriile celule). Puteți avea, de asemenea, exacerbări frecvente ale bolii dumneavoastră autoimune, care, în majoritatea cazurilor, sunt ușoare.

Dacă oricare situație dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu știți sigur dacă este valabilă), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra LOQTORZI.

Atunci când vi se administrează LOQTORZI, puteți avea unele reacții adverse grave. Aceste reacții adverse pot pune viața în pericol și pot apărea în orice moment în timpul tratamentului sau chiar după încheierea tratamentului. Puteți avea mai multe reacții adverse în același timp.

Dacă aveți oricare dintre următoarele afecțiuni, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:

- Inflamație a plămânilor (pneumonită), care poate include simptome de respirație cu dificultate, durere în piept sau tuse.
- Inflamație a intestinului gros (colită), care poate include simptome de diaree sau mai multe scaune decât de obicei, scaune de culoare neagră, cu aspect de gudron, lipicioase sau cu sânge sau mucus, durere severă sau sensibilitate la nivelul abdomenului.
- Inflamație a ficatului (hepatită), care poate include simptome de greață sau vărsături, poftă de mâncare redusă, durere în partea dreaptă a abdomenului, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, urină închisă la culoare sau predispoziție la sângerări sau vânătăi.
- Inflamație la nivelul glandelor care secretă hormoni (în special a glandei tiroide, a hipofizei și a glandelor suprarenale), ceea ce poate include simptome de bătăi accelerate ale inimii, scădere în greutate, transpirație crescută, creștere în greutate, căderea părului, senzație de frig, constipație, voce mai groasă, dureri musculare, amețeală sau leșin, durere de cap persistentă sau neobișnuită.
- diabet zaharat de tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică (acid în sânge produs din cauza diabetului), care poate include simptome de foame sau sete mai intensă decât de obicei, nevoie de urinare mai frecventă sau scădere în greutate, senzație de oboseală sau stare de rău, durere abdominală, respirație accelerată și profundă, confuzie, somnolență neobișnuită, respirație cu miros de fructe, gust dulceag sau metalic în gură sau urină sau transpirație cu miros diferit.

- Inflamație a rinichilor (nefrită), care poate include simptome precum modificarea cantității de urină sau a culorii urinei.
- Inflamație la nivelul pielii, cu simptome de erupție pe piele, mâncărime, formarea de vezicule, descumare sau răni pe piele și/sau ulceratii în gură sau pe mucoasa nasului, interiorul gâtului sau zona genitală.
- Inflamație a mușchiului inimii (miocardită), care poate include simptome de respirație cu dificultate, bătăi neregulate ale inimii, senzație de oboseală sau durere în piept.
- Inflamație a mușchilor (miozită), care poate include simptome de durere sau slăbiciune musculară.
- Inflamație a uveei, adică a stratului de sub albul ochiului (uveită), care poate include modificări ale vederii.
- Inflamație a pancreasului (pancreatită), care poate include simptome de durere abdominală, greață și vărsături.
- Inflamație a vezicii urinare (cistită), care poate include simptome de urinare dureroasă și prezența de sânge în urină.
- Inflamație la nivelul articulațiilor (artrită/artralgie), care poate include simptome de durere, roșeață și umflare a articulațiilor sau afectare permanentă a articulațiilor.
- reacții legate de perfuzie, care pot include simptome de febră, frisoane, mâncărime sau erupții pe piele, greață și tensiune arterială scăzută.
- probleme în alte părți ale corpului (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Medicul dumneavoastră vă poate administra alte medicamente pentru a preveni complicații mai grave și pentru a vă reduce simptomele, poate amâna administrarea următoarei doze de LOQTORZI sau poate opri tratamentul dumneavoastră cu LOQTORZI. Vă rugăm să țineți cont de faptul că aceste semne și simptome au uneori un debut întârziat și pot apărea după mai multe săptămâni sau luni de la ultima doză pe care ați luat-o. Înainte de tratament, medicul vă va verifica starea generală de sănătate. De asemenea, vi se vor efectua analize de sânge în timpul tratamentului.

În asociere cu utilizarea LOQTORZI poate apărea rejețul de transplant de organe solide (de exemplu, transplant de rinichi, plămân, inimă sau ficat) la pacienții primitori de astfel de transplanturi sau se pot dezvolta complicații, inclusiv boala grefă-contra-gazdă (GVHD), la persoanele cu transplant de măduvă osoasă (celule stem) cu utilizare de celule stem de la donator (alogenice). Aceste complicații pot fi severe și pot conduce la deces. Complicațiile descrise pot apărea dacă ați primit un astfel de transplant anterior sau dacă îl veți primi în viitor. Medicul vă va monitoriza pentru semne și simptome ale acestor complicații, care pot include erupții pe piele, inflamație a ficatului, durere la nivelul abdomenului sau diaree.

Copii și adolescenți

LOQTORZI nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece acesta nu a fost studiat la pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani.

LOQTORZI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale

- Dacă luați medicamente care suprimă sistemul imunitar, de exemplu corticosteroizi (cum ar fi prednisonul). Aceste medicamente pot interfera cu efectul LOQTORZI. Cu toate acestea, odată ce urmați tratament cu LOQTORZI, medicul dumneavoastră vă poate prescrie corticosteroizi pentru a scădea reacțiile adverse pe care le-ați putea manifesta în asociere cu LOQTORZI. De asemenea, vi se pot administra corticosteroizi înainte de tratamentul cu LOQTORZI în asociere cu chimioterapia pentru a preveni și/sau a trata greața, vărsăturile și alte reacții adverse cauzate de chimioterapie.
- Dacă luați, ați luat recent sau ați putea lua alte medicamente. Nu luați alte medicamente în timpul tratamentului fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Sarcina

- Nu trebuie să vi se administreze LOQTORZI dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul vă recomandă în mod specific acest lucru.

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra acest medicament.
- LOQTORZI poate avea efecte dăunătoare sau poate cauza decesul fătului.
- Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu LOQTORZI și încă cel puțin 4 luni după ultima doză administrată.

Alăptarea

- Dacă alăptați, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra acest medicament.
- Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului și încă cel puțin 4 luni după ultima doză de LOQTORZI.
- Nu se știe dacă LOQTORZI trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

LOQTORZI poate avea un efect minor asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece reacțiile adverse posibile includ senzație de amețală sau oboseală. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje decât dacă sunteți sigur că vă simțiți bine.

LOQTORZI conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Cu toate acestea, LOQTORZI este amestecat înainte de administrare cu o soluție care conține sodiu. Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

LOQTORZI conține polisorbate 80

Acest medicament conține 1,2 mg de polisorbate 80 per fiecare flacon de 6 ml, care este echivalent cu 0,2 mg/ml. Polisorbati pot provoca reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum se administrează LOQTORZI

LOQTORZI vi se va administra într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cancerului.

Doza recomandată este de 240 mg o dată la 3 săptămâni. Aceasta vi se va administra de către medicul dumneavoastră sub formă de perfuzie (prin picurare) în venă. Prima dată, perfuzia va dura aproximativ 60 de minute. La administrarea următoarelor doze, durata perfuziei poate fi redusă până la aproximativ 30 de minute.

Medicul dumneavoastră va decide de câte tratamente aveți nevoie.

LOQTORZI se administrează în combinație cu alte medicamente împotriva cancerului. Vi se va administra mai întâi LOQTORZI, iar apoi celelalte medicamente.

Dacă uitați să mergeți la o vizită programată pentru a vi se administra LOQTORZI

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră sau cu spitalul pentru a reprograma vizita. Este foarte important să nu omiteți administrarea unei doze de acest medicament.

Dacă opriți tratamentul cu LOQTORZI

Oprirea tratamentului poate opri efectul medicamentului. Nu opriți tratamentul cu LOQTORZI decât dacă ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Card de avertizare al pacientului

Cardul de avertizare al pacientului, pe care l-ați primit de la medicul dumneavoastră, conține informații importante din acest prospect. Este important să păstrați acest Card de avertizare al pacientului și să-l arătați partenerului/partenerii sau îngrijitorilor dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse grave care pot conduce la spitalizare sau deces sunt prezentate mai jos în funcție de frecvență.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Inflamația plămânilor (pneumonită)
- Inflamația pielii (reacții cutanate mediate imun)
- Inflamația ficatului (hepatită)
- Inflamația mușchiului cardiac (miocardită)
- Inflamația mușchilor (miozită)
- Inflamația intestinului gros (colită)
- Inflamația glandelor suprarenale (insuficiență suprarenală)
- Inflamația rinichilor (nefrită)
- Scăderea numărului de trombocite (trombocitopenie mediată imun)
- Inflamația glandei tiroide (hipertiroidism/tiroidită)
- Inflamația glandei tiroide (hipotiroidism)
- Inflamația celulelor producătoare de insulină (diabet zaharat/hiperglicemie)
- Inflamația hipofizei (hipofizită)
- Reacții legate de perfuzie

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- Inflamația pancreasului (pancreatită)
- Inflamația vezicii urinare (cistită)
- Inflamația articulațiilor (artrită/artralgie)

Probleme în alte părți ale corpului/alte reacții adverse mediate imun (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile privind toripalimabul, dar au fost raportate în asociere cu această clasă de medicamente)

- Inflamația creierului (encefalită), care poate include simptome de confuzie, febră, probleme cu memoria sau convulsii
- Sindrom miastenic, o afecțiune în care mușchii devin slabi și obosesc rapid
- Inflamația nervilor, inclusiv sindromul Guillain-Barré, cu simptome preum slăbiciune a mușchilor membrelor superioare și inferioare sau a mușchilor de la nivelul feței, vedere dublă și amorțeli și înțepături la nivelul mâinilor și picioarelor
- Rabdomioliză, simptomele putând include rigiditate a mușchilor și articulațiilor, spasme musculare
- Rejet de transplant de organe
- Inflamația uveei (uveită)

În cazul în care vă confrunțați cu oricare dintre aceste reacții adverse grave, solicitați imediat asistență medicală sau contactați-l imediat pe furnizorul dumneavoastră de servicii medicale.

În studiile clinice cu toripalimab au fost raportate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- scăderea poftei de mâncare
- scădere în greutate

- oboseală
- febră mare
- tuse
- durere la nivelul abdomenului
- durere
- greață (senzație de rău)
- vărsături (stare de rău)
- diaree/colită (inflamația intestinului gros)
- constipație
- neuropatie (afectare a nervilor)
- anemie (număr scăzut de eritrocite)
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite, elemente figurate care coagulează sângele)
- leucopenie (număr scăzut de leucocite)
- neutropenie (număr scăzut de neutrofile, un tip de leucocite)
- infecția tractului respirator superior (infecție la nivelul nasului și gâtului)
- hiponatremie (nivel scăzut de sodiu în sânge)
- hipoproteinemie (nivel scăzut de proteine în sânge)
- hipopotasemie (nivel scăzut de potasiu în sânge, care pot cauza slăbiciune, crampe musculare, furnicături și dereglări ale ritmului cardiac)
- hiperglicemie (nivel crescut de glucoză în sânge)
- hiperuricemie (nivel crescut de acid uric, un produs rezidual al metabolismului)
- hiperbilirubinemie (nivel crescut de bilirubină în sânge, un produs rezidual al descompunerii eritrocitelor, care poate îngălbeni pielea și albul ochilor)
- proteinurie (exces de proteine în urină)
- hematurie (sânge în urină)
- erupție pe piele, include inflamație a pielii, mâncărime, apariția de vezicule, descumare sau răni pe piele, modificări pe piele asemănătoare acneei
- prurit (mâncărime pe piele)
- durere musculo-scheletică (la nivelul mușchilor și oaselor)
- hipotiroidism (glandă tiroidă subactivă, manifestându-se cu oboseală, creștere în greutate și modificări la nivelul pielii și părului)
- aritmie (bătăi ale inimii anormale sau neregulate)
- rezultate anormale ale testelor funcției ficatului
- rezultate anormale ale testelor funcției glandei tiroide
- niveluri anormale ale lipidelor în sânge
- rezultate anormale ale analizei de urină

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 de persoane)

- vărsături; balonare și umflarea abdomenului; reflux de acid; scaun cu sânge;
- încetinirea tranzitului intestinal sau ocluzie intestinală
- ulcerații sau senzație de arsură în gură, la nivelul gingiilor, în gât sau în esofag; uscăciune în gură; durere dentară
- glandă tiroidă cu activitate foarte crescută
- frisoane; boală asemănătoare gripei
- durere (la nivelul mușchilor, oaselor, ganglionilor limfatici, pieptului)
- afectarea ochilor (uscăciune sau mâncărime a ochilor, cataractă)
- probleme cu rinichii
- respirație cu dificultate; inflamația plămânilor, acumulare de lichid în jurul plămânilor; sângerare nazală, tuse cu sânge, congestie sau iritație la nivelul tractului respirator superior
- scăderea numărului de trombocite (predispoziție la sângerări sau vânătăi)
- probleme cu somnul; schimbări de dispoziție
- transpirații în timpul nopții; transpirație crescută
- inflamația nervilor, cauzând amorțeală, slăbiciune, furnicături sau durere arzătoare; durere de cap, amețală;

- infecție pulmonară, infecție urinară, infecție (tip sau locație necunoscută), infecții la nivelul urechii, infecție micotică la nivelul gurii, infecție cu virusul herpetic
- modificări de culoare la nivelul pielii (include decolorare a pielii, vitiligo), căderea părului, piele uscată, modificare de culoare a părului, sensibilitate crescută a pielii la lumina soarelui, descumare sau răni pe piele
- slăbiciune musculară
- inflamația ficatului
- tensiune arterială crescută sau scăzută; cheaguri de sânge; durere cauzată de cancer
- afectarea urechilor, durere la nivelul urechilor, țuit; pierderea auzului; vedere încețoșată
- infecție pulmonară, infecția tractului respirator superior, infecție urinară

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- inflamația stomacului
- inflamația pancreasului
- diabet zaharat de tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică
- durere musculară
- intoleranță la temperatură crescută, sete
- dificultăți de respirație, respirație șuierătoare, răgușeală
- congestie sinusală, voce vorbită anormală
- reacții legate de perfuzia cu medicament
- modificări ale gustului; somnolență; tulburare de vorbire
- conjunctivită, gingivită, infecții cutanate și ale țesutului subcutanat
- inflamația articulațiilor; protruzie a discului dintre vertebre; spasme musculare
- durere hepatică, inflamație a vezicii biliare
- secreție scăzută de hormoni ai glandelor suprarenale; inflamația hipofizei (care este localizată la baza creierului); inflamația tiroidei
- acumulare de lichid în jurul inimii; inflamația mușchiului inimii; lezarea mușchiului inimii
- sângerare tumorală, ruptură tumorală
- umflare a zonei genitale, umflare a scrotului
- inflamația ochiului (care cauzează înroșire și durere la nivelul ochiului), probleme cu mișcarea coordonată a ochilor; umflarea nervului optic
- reacție alergică

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- cavități cu aer în peretele intestinului, amorteală în gură, umflarea sau modificarea culorii limbii
- inflamația foițelor care învelesc plămânii; cantitate crescută de spută
- îngroșarea corzilor vocale
- diverticulită
- inflamația pielii (formațiune îngroșată a pielii, uneori acoperită cu crustă; mâncărime sau descumare cronică; durere la nivelul pielii)
- inflamația mușchilor care poate include durere sau slăbiciune musculară (miozită) și poate fi asociată cu erupție pe piele (dermatomiozită)
- inflamația țesutului subcutanat, vânătăi pe piele
- glande paratiroide cu activitate crescută; activitate scăzută a hipofizei
- paralizia extremităților, tulburări ale atenției
- slăbirea peretelui aortei și apariția unei umflături menstruație anormală
- scurgeri de la nivelul vaginului sau mâncărime sau durere a zonei acoperite cu piele din afara vaginului
- pierderea auzului; nesiguranță la nivelul picioarelor
- umflare, mâncărime a pleoapelor; afectare a vederii la distanță
- infecție (epidemie de hepatită B)

Contactați-i pe furnizorii dumneavoastră de servicii medicale în cazul în care vă confrunțați cu oricare dintre aceste reacții adverse indicate mai sus.

Modificări ale rezultatelor analizelor

LOQTORZI în monoterapie sau în scheme de tratament combinat poate cauza modificări ale rezultatelor analizelor efectuate de către medicul dumneavoastră. Acestea includ:

- rezultate anormale ale testelor funcției ficatului (include cantități crescute ale următoarelor enzime hepatice în sânge: aspartataminotransferază, alaninaminotransferază, gama-glutamilttransferază sau fosfatază alcalină)
- rezultate anormale ale testelor funcției rinichiului (cantități crescute de creatinină și alți produși reziduali, acid uric și uree în sânge; număr crescut de celule sau cantitate crescută de proteine în urină, cantitate anormală a produșilor reziduali în urină)
- un nivel crescut al enzimei care descompune grăsimile și al enzimei care descompune amidonul
- cantitate scăzută de potasiu, calciu, sodiu, magneziu, clor, fosfat și proteine în sânge
- cantități crescute de calciu, potasiu, magneziu, sodiu sau fosfat în sânge
- nivel crescut de enzime musculare în sânge
- rezultate anormale ale testelor funcției tiroidei; rezultat pozitiv pentru anticorpi anti-tiroidă; creștere în greutate
- lipide și proteine anormale în sânge
- modificări ale echilibrului acido-bazic în sânge
- număr scăzut al mai multor tipuri de celule le sângei (celule albe în sânge, celule roșii în sânge, trombocite în sânge)
- număr crescut de celule albe în sânge, neutrofile; număr anormal de eozinofile, număr crescut de trombocite în sânge;
- niveluri crescute sau scăzute de hormoni ai glandelor endocrine în sânge
- rezultate anormale ale testelor inimii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează LOQTORZI

LOQTORZI vi se va administra într-un spital sau într-o clinică, profesioniștii din domeniul sănătății fiind responsabili de păstrarea acestuia.

Dacă vi se furnizează o cutie de LOQTORZI, iată cum trebuie păstrată aceasta:

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.
- După diluare, dacă soluția diluată nu este utilizată imediat, aceasta poate fi păstrată la temperatura camerei (20 °C până la 25 °C) timp de până la 8 ore sau la o temperatură de 2 °C până la 8 °C timp de până la 24 de ore din momentul diluării până la sfârșitul administrării. Aceste perioade includ timpul de la diluare până la sfârșitul administrării.
- Nu utilizați dacă medicamentul conține particule vizibile.
- Nu păstrați nicio cantitate din medicamentul pentru a-l reutiliza. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține LOQTORZI

- Substanța activă este toripalimab.

Un flacon de 6 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 240 mg de toripalimab.

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 40 mg de toripalimab.

- Celelalte componente sunt acid citric monohidrat, manitol, polisorbitat 80, clorură de sodiu, citrat de sodiu dihidrat (pct. 2 „LOQTORZI conține sodiu”) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată LOQTORZI și conținutul ambalajului

LOQTORZI este disponibil ca o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, practic fără particule vizibile.

Medicamentul este disponibil în cutii care conțin câte un flacon din sticlă cu 6 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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
Tel: +353 89 942 9116

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pregătirea

- Inspectați vizual soluția pentru depistarea particulelor sau a modificărilor de culoare. Soluția este limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Aruncați flaconul dacă sunt vizibile particule.
- Diluați LOQTORZI înainte de administrarea intravenoasă.
- Extrageți volumul necesar de LOQTORZI și injectați lent într-o pungă de perfuzie de 100 ml care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Amestecați soluția diluată prin răsturnare cu grijă. Nu agitați. Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 1 mg/ml și 3 mg/ml.

Administrarea

- Administrați soluția diluată intravenos, folosind o pompă de perfuzie cu filtru steril în linie (cu mărimea porilor de 0,2 microni sau de 0,22 microni).
- Prima perfuzie: administrați într-un interval de cel puțin 60 de minute.
- Perfuziile ulterioare: dacă în timpul primei perfuzii nu apar reacții legate de perfuzie, perfuziile ulterioare pot fi administrate într-un interval de 30 de minute.
- Nu administrați simultan alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.
- În cazul în care se administrează în aceeași zi cu chimioterapia, LOQTORZI trebuie administrat înainte de chimioterapie.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.