

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

LOQTORZI 240 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 240 mg toripalimabu.

Každý ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 40 mg toripalimabu.

Toripalimab je imunoglobulín G4 (IgG4) humanizovaná monoklonálna protilátka (mAb), produkovaná v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý roztok v podstate bez viditeľných častíc. Koncentrát na roztok má pH of 5,5 – 6,5 a osmolalitu 260-340 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

LOQTORZI v kombinácii s cisplatinou a gemcitabínom je indikovaný ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s rekurentným, chirurgicky ani rádioterapiou neriešiteľným, alebo metastatickým karcinómom nosohltanu.

LOQTORZI v kombinácii s cisplatinou a paklitaxelom je indikovaný ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s neresekovateľným pokročilým, rekurentným alebo metastatickým skvamocelulárnym karcinómom pažeráka.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musia začať a sledovať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny.

Dávkovanie

Odporúčaný režim dávkovania LOQTORZI je 240 mg každé 3 týždne (Q3W) vo forme intravenózneho infúzie počas 60 minút pri prvej infúzii. Ak sa počas prvej infúzie nevyskytnú žiadne významné reakcie súvisiace s infúziou, ďalšie infúzie sa môžu podávať počas 30 minút.

Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo maximálne 24 mesiacov.

Úpravy dávky

Odporúčané úpravy na zvládnutie nežiaducich reakcií sú uvedené v Tabuľke 1.

Pozrite si súhrn charakteristických vlastností (SmPC) iných liekov, ktoré sa majú používať v kombinácii s LOQTORZI.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy liečby LOQTORZI

Nežiaduca reakcia	Závažnosť ¹	Úprava dávky
Imunitne podmienené nežiaduce reakcie		
Pneumonitída	2. stupeň	Prerušenie ²
	3. alebo 4. stupeň	Trvalé ukončenie
Hnačka/kolitída	2. alebo 3. stupeň	Prerušenie ²
	4. stupeň	Trvalé ukončenie
Hepatitída	Zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (AST)/alanín aminotransferázy (ALT) na viac ako 3 až 5-násobok hornej hranice normy (ULN) alebo Zvýšenie hladiny celkového bilirubínu na viac ako 1,5 až 3-násobok ULN	Prerušenie ²
	Zvýšenie hladiny AST alebo ALT na viac ako 5-násobok ULN alebo Zvýšenie hladiny celkového bilirubínu na viac ako 3-násobok ULN	Trvalé ukončenie
Endokrinopatie	2. – 4. stupeň nedostatočnosti nadobličiek alebo hypofyzitídy	Prerušenie až do klinickej stabilizácie na hormonálnej substitučnej liečbe ²
	3. alebo 4. stupeň hypertyreózy alebo tyreoiditídy	Prerušenie až do klinickej stabilizácie na vhodnej medikamentóznej liečbe
	3. – 4. stupeň cukrovky	Prerušenie až do klinickej stabilizácie na antihyperglykemickej (inzulínovej) liečbe
	1. – 4. stupeň hypotyreózy	Manažment s hormonálnou substitučnou liečbou bez prerušenia používania toripalimabu
Nefritída s renálnou dysfunkciou	2. – 3. stupeň zvýšenej hladiny kreatinínu v krvi	Prerušenie ²
	4. stupeň zvýšenej hladiny kreatinínu v krvi	Trvalé ukončenie
Exfoliatívne dermatologické stavy	Podozrenie na Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) alebo vyrážku spôsobenú liekom s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)	Prerušenie ²
	Potvrdený SJS, TEN alebo DRESS	Trvalé ukončenie
Myokarditída	2., 3. alebo 4. stupeň	Trvalé ukončenie

Nežiaduca reakcia	Závažnosť ¹	Úprava dávky
Imunitne podmienené nežiaduce reakcie		
Myozitída	2. – 3. stupeň	Prerušenie alebo trvalé ukončenie v závislosti od závažnosti ²
	4. stupeň	Trvalé ukončenie
Iné nežiaduce reakcie (okrem iného vrátane neurologických toxicít, pankreatitídy, iritídy, uveitídy, imunitne podmienenej cystitídy a imunitne podmienenej zápalovej artritídy)	2. – 3. stupeň	Prerušenie alebo trvalé ukončenie v závislosti od typu a závažnosti ²
	4. stupeň	Trvalé ukončenie
Reakcie súvisiace s infúziou		
Reakcie súvisiace s infúziou	1. alebo 2. stupeň	Prerušenie alebo spomalenie rýchlosti infúzie
	3. alebo 4. stupeň	Ukončenie infúzie. Trvalé ukončenie

¹ Založené na kritériách spoločnej terminológie pre nežiaduce udalosti (CTCAE) vo verzii 5.0 Národného onkologického inštitútu (NCI)

² Obnovte používanie lieku LOQTORZI u pacientov s úpravou na 0. – 1. stupeň po znížení dávky kortikosteroidov. Natrvalo prerušte liečbu, ak nenastane zlepšenie na menej ako 1. stupeň do 12 týždňov od nasadenia steroidov, alebo ak nie je možné znížiť prednizón (alebo ekvivalent) na 10 mg denne alebo menej do 12 týždňov od nasadenia steroidov, alebo ak endokrinopatie nemožno klinicky stabilizovať hormonálnou substitučnou liečbou.

Karta pacienta

Všetky osoby predpisujúce liek LOQTORZI majú informovať pacientov o karte pacienta a vysvetliť im, čo majú robiť, ak sa u nich vyskytne akýkoľvek príznak imunitne podmienených nežiaducich reakcií. Lekár poskytne kartičku pre pacientov každému pacientovi.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov starších ako 65 rokov (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Údaje týkajúce sa odporúčaní na dávkovanie pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sú nedostatočné (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Neodporúča sa žiadna úprava dávky u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene. Údaje o pacientoch so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene týkajúce sa odporúčaní k dávkovaniu sú nedostatočné (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku LOQTORZI u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

LOQTORZI je výlučne na intravenózne použitie a musí byť podávaný infúziou. Prvá infúzia sa má podávať počas 60 minút pomocou infúznej pumpy cez in-line filter (veľkosť pórov 0,2 mikrónu až

0,22 mikrónu). Ak sa počas prvej infúzie nevyskytli žiadne reakcie súvisiace s infúziou, ďalšie infúzie sa môžu podávať počas 30 minút.

Keď sa LOQTORZI podáva v rovnaký deň ako chemoterapia, má sa podávať pred chemoterapiou inou intravenóznou súpravou.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (de)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť závažné alebo smrteľné, sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených protilátkami blokujúcimi dráhu proteínu programovanej bunkovej smrti 1/ligandu proteínu programovanej bunkovej smrti 1 (PD-1/PD-L1) vrátane toripalimabu. Kým imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa zvyčajne vyskytujú počas liečby protilátkami blokujúcimi PD-1/PD-L1, symptómy sa môžu prejavovať aj po ukončení liečby. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť v ktoromkoľvek orgáne alebo tkanive a súčasne môžu ovplyvniť viac ako jeden telesný systém. Dôležité imunitne podmienené nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti nezahŕňajú všetky možné závažné a fatálne imunitne podmienené reakcie.

Včasná identifikácia a manažment imunitne podmienených nežiaducich reakcií sú nevyhnutné na zaistenie bezpečného používania protilátok blokujúcich PD-1/PD-L1. U pacientov sa musia pozorne monitorovať príznaky a prejavy imunitne podmienených nežiaducich reakcií. Klinické chemické rozborry vrátane pečeneových enzýmov, hladiny kreatinínu a funkcie štítnej žľazy sa majú hodnotiť na začiatku liečby a pravidelne počas liečby. V prípadoch podozrenia na imunitne podmienené nežiaduce reakcie je potrebné vykonať vhodné vyšetrenia na vylúčenie alternatívnej etiológie vrátane infekcie. Medikamentóznou liečbu je potrebné začať okamžite, vrátane odborných konzultácií v prípadoch, kde je to vhodné.

Liečbu toripalimabom je v závislosti od typu a závažnosti nežiaducej reakcie potrebné prerušiť alebo trvalo ukončiť (pozri časť 4.2). Ak sa má liečba toripalimabom prerušiť alebo trvalo ukončiť, až do zlepšenia na 1. stupeň alebo nižší podávajte systémovú liečbu kortikosteroidmi (1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalent). Pri podozrení na myokarditídu začnite podávať vysoké dávky steroidov (napr. metylprednizolón 1 g/deň intravenózne počas 3 – 5 dní). Pri zlepšení na 1. stupeň alebo nižší začnite so znižovaním dávky kortikosteroidu. U pacientov, ktorých imunitne podmienené nežiaduce reakcie nie sú kontrolované liečbou kortikosteroidmi zvážte podávanie iných systémových imunosupresív. S hormonálnou substitučnou liečbou endokrinopatií je potrebné začať podľa potreby.

Ak sa nežiaduca reakcia upraví na $\leq$ 1. stupeň a dávka kortikosteroidu bola znížená na $\leq$ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentu denne, liečba toripalimabom sa môže znovu začať do 12 týždňov po poslednej dávke toripalimabu.

Liečba toripalimabom sa musí trvalo ukončiť v prípade akejkoľvek imunitne podmienenej nežiaducej reakcie 3. stupňa, ktorá sa opakuje, a v prípade akejkoľvek toxicity imunitne podmienenej nežiaducej reakcie 4. stupňa, okrem endokrinopatií, ktoré sú kontrolované substitučnými hormónmi (pozri časti 4.2 a 4.8).

Usmernenia na manažment toxicity pre nežiaduce reakcie, ktoré nevyhnutne nevyžadujú systémové steroidy (napr. endokrinopatie a kožné reakcie), sú uvedené nižšie.

Imunitne podmienená pneumonitída

Toripalimab môže spôsobiť imunitne podmienenú pneumonitídu (pozri časť 4.8). U pacientov sa musia monitorovať príznaky a prejavy pneumonitídy. Podozrenie na pneumonitídu je potrebné potvrdiť rádiografickým zobrazením a vylúčiť iné príčiny. Pacienti majú byť liečení upravenými dávkami toripalimabu a kortikoidov na základe klinickej indikácie (pozri časť 4.2 a pokyny na liečbu kortikosteroidmi v časti 4.4 vyššie).

Imunitne podmienená kolitída

Toripalimab môže spôsobiť imunitne podmienenú kolitídu, ktorá sa môže prejaviť hnačkou (pozri časť 4.8). U pacientov sa musia monitorovať príznaky a prejavy kolitídy, pričom sa majú liečiť úpravami liečby toripalimabom, liekmi proti hnačke a kortikosteroidmi, na základe klinickej indikácie (pozri časť 4.2 a pokyny na liečbu kortikosteroidmi v časti 4.4 vyššie). V prípadoch kolitídy refraktérnej na kortikosteroidy zvážte opakovanie vyšetrení na zistenie infekcie, aby sa vylúčila alternatívna etiológia. Infekcia cytomegalovírusom (CMV)/reaktivácia cytomegalovírusu bola hlásená u pacientov, ktorí dostávali iné protilátky blokujúce PD-1/PD-L1 s imunitne podmienenou kolitídou refraktérnou na kortikosteroidy.

Hepatotoxicita a imunitne podmienená hepatitída

Toripalimab môže spôsobiť imunitne podmienenú hepatitídu (pozri časť 4.8). U pacientov sa musia pravidelne monitorovať zmeny funkcie pečene, ako je indikované na základe klinického hodnotenia. Pacienti majú byť liečení modifikáciami liečby toripalimabom (pozri časť 4.2) a kortikosteroidmi na základe klinickej indikácie (pozri pokyny na liečbu kortikosteroidmi v časti 4.4 vyššie).

Imunitne podmienené endokrinopatie

Nedostatočnosť nadobličiek

Toripalimab môže spôsobiť primárnu alebo sekundárnu nedostatočnosť nadobličiek (pozri časť 4.8). U pacientov sa musia monitorovať príznaky a prejavy nedostatočnosti nadobličiek. Pri nedostatočnosti nadobličiek 2. – 4. stupňa sa má toripalimab vysadiť, kým pacient nie je klinicky stabilizovaný na fyziologickej hormonálnej substitučnej liečbe (pozri časť 4.2).

Hypofyzitída

Toripalimab môže spôsobiť imunitne podmienenú hypofyzitídu (pozri časť 4.8). Hypofyzitída sa môže prejavovať akútnymi symptómami spojenými s viacerými rôznymi účinkami, ako je bolesť hlavy, fotofóbia či defekty zorného poľa. Hypofyzitída môže spôsobiť hypopituitarizmus. U pacientov sa musia monitorovať príznaky a prejavy hypofyzitídy. Pri hypofyzitíde 2. – 4. stupňa sa má toripalimab vysadiť, kým pacient nie je klinicky stabilizovaný na fyziologickej hormonálnej substitučnej liečbe (pozri časť 4.2).

Poruchy štítnej žľazy

Toripalimab môže spôsobiť imunitne podmienené poruchy štítnej žľazy (pozri časť 4.8). U pacientov sa musia pred liečbou a pravidelne počas liečby monitorovať príznaky a prejavy porúch štítnej žľazy, ako je indikované na základe klinického hodnotenia.

Hypotyreózu možno liečiť substitučnou liečbou bez prerušenia používania toripalimabu a bez kortikosteroidov (pozri časť 4.2). Tyreoiditída sa môže prejaviť so sprievodnou dysfunkciou štítnej žľazy alebo bez nej. Tyreoiditída a hypertyreóza sa môžu liečiť symptomaticky, čo môže zahŕňať supresiu funkcie štítnej žľazy a/alebo kortikosteroidnú liečbu akútnej tyroiditídy. Toripalimab sa má prerušiť pri tyroiditíde alebo hypertyreóze ≥ 3 . stupňa, kým sa nezvládne medikamentóznou liečbou a pacient nie je klinicky stabilizovaný. Pacientov je potrebné monitorovať kvôli hypotyreóze, ktorá môže nasledovať po hypertyreóze alebo tyreoiditíde. Je potrebné monitorovať funkciu štítnej žľazy a hladiny hormónov, aby sa zabezpečila správna hormonálna náhrada.

Cukrovka 1. typu, ktorá sa môže prejaviť diabetickou ketoacidózou

Toripalimab môže spôsobiť imunitne podmienenú cukrovku 1. typu (pozri časť 4.8). U pacientov sa musí monitorovať hyperglykémia alebo ďalšie príznaky a prejavy cukrovky. Liečba inzulínom sa má

začať pri cukrovke 1. typu podľa klinickej indikácie a toripalimab sa má prerušiť u pacientov s hyperglykémiou ≥ 3 . stupňa. Liečbu toripalimabom možno obnoviť, keď je cukrovka kontrolovaná medikamentóznou liečbou vrátane inzulínovej terapie a pacient je klinicky stabilizovaný (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienená nefritída

Toripalimab môže spôsobiť imunitne podmienenú nefritídu (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní kvôli zmenám funkcie obličiek a je potrebné vylúčiť iné príčiny dysfunkcie obličiek. Liečba toripalimabom sa má upraviť (pozri časť 4.2) a podľa klinickej indikácie sa majú nasadiť kortikosteroidy (pozri pokyny na liečbu kortikosteroidmi v časti 4.4 vyššie).

Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie

Toripalimab môže spôsobiť imunitne podmienenú vyrážku alebo dermatitídu (pozri časť 4.8). Exfoliatívna dermatitída vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, liekom spôsobenej vyrážky s eozinofiliou a systémovými symptómami a toxickéj epidermálnej nekrolýzy bola hlásená u pacientov, ktorí dostávali protilátky blokujúce PD-1/PD-L1. Pacienti majú byť monitorovaní na kožné nežiaduce reakcie a liečení modifikáciami liečby toripalimabom (pozri časť 4.2) a kortikosteroidmi na základe klinickej indikácie (pozri pokyny na liečbu kortikosteroidmi v časti 4.4 vyššie).

Imunitne podmienená myokarditída

Toripalimab môže spôsobiť imunitne podmienenú myokarditídu (pozri časť 4.8). U pacientov sa musia monitorovať príznaky a prejavy myokarditídy. V prípade podozrenia na myokarditídu je potrebné okamžite začať s vysokými dávkami steroidov a vykonať rýchlu kardiologickú konzultáciu s diagnostickým vyšetrením podľa aktuálnych klinických usmernení. Pacienti majú byť liečení modifikáciami liečby toripalimabom (pozri časť 4.2) a kortikosteroidmi na základe klinickej indikácie (pozri pokyny na liečbu kortikosteroidmi v časti 4.4 vyššie). Ak sa udalosť nezlepší do 48 hodín po začatí liečby kortikosteroidmi, zvážte pridanie imunosupresív.

Imunitne podmienená myozitída

Toripalimab môže spôsobiť imunitne podmienenú myozitídu (pozri časť 4.8). U pacientov sa musia monitorovať príznaky a prejavy myozitídy. Pri podozrení na myozitídu monitorujte hladiny sériovej aldolázy a kreatínkinázy a zvážte diagnostické spracovanie podľa súčasných klinických usmernení. Pacienti majú byť liečení modifikáciami liečby toripalimabom (pozri časť 4.2) a kortikosteroidmi na základe klinickej indikácie (pozri pokyny na liečbu kortikosteroidmi v časti 4.4 vyššie).

Ďalšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Vzhľadom na mechanizmus účinku toripalimabu sa môžu vyskytnúť ďalšie potenciálne imunitne podmienené nežiaduce reakcie, vrátane potenciálne závažných udalostí (napr. encefalitída, demyelinizačná neuropatia [vrátane Guillain-Barrého syndrómu] myastenický syndróm, sarkoidóza, vaskulitída, rabdomyolýza). Klinicky významné imunitne podmienené nežiaduce reakcie hlásené u menej ako 1 % pacientov liečených toripalimabom v klinických skúšaní zahŕňajú pankreatitídu, iritídu, uveitídu, imunitne podmienenú zápalovú artritídu a imunitne podmienenú cystitídu. U pacientov sa musia monitorovať príznaky a prejavy imunitne podmienených nežiaducich reakcií a liečiť modifikáciami liečby toripalimabom (pozri časť 4.2) a kortikosteroidmi na základe klinickej indikácie (pozri pokyny na liečbu kortikosteroidmi v časti 4.4 vyššie).

Nežiaduce reakcie súvisiace s transplantáciou

Po uvedení lieku na trh bolo u pacientov liečených inhibítormi PD-1 hlásené odmietnutie transplantátu solídneho orgánu. Liečba toripalimabom môže zvyšovať riziko odmietnutia u príjemcov transplantátu solídneho orgánu. U týchto pacientov sa má zvážiť prínos liečby toripalimabom oproti riziku možného odmietnutia orgánu.

U pacientov, ktorí podstúpili alogénnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) pred alebo po liečbe protilátkou blokujúcou PD-1/PD-L1 sa môžu vyskytnúť smrteľné a iné závažné komplikácie. Komplikácie súvisiace s transplantáciou zahŕňajú hyperakútnu chorobu graft-versus-host (GVHD), akútnu GVHD, chronickú GVHD, venookluzívne ochorenie pečene po kondicionovaní

zníženej intenzity a febrilný syndróm vyžadujúci steroidy bez identifikovanej infekčnej príčiny. Tieto komplikácie sa môžu vyskytnúť napriek intervenčnej terapii medzi blokádou PD-1/PD-L1 a alogénnou HSCT. Pacientov dôkladne sledujte, aby sa zistili príznaky komplikácií súvisiacich s transplantáciou, a promptne zasiahnite. Zvážte prínos liečby protilátkou blokujúcou PD-1/PD-L1 oproti rizikám pred alebo po alogénnej HSCT.

Reakcie súvisiace s infúziou

Toripalimab môže spôsobiť závažné a potenciálne život ohrozujúce infúziou podmienené reakcie (pozri časť 4.8). U pacientov sa musia monitorovať príznaky a prejavy infúziou podmienených reakcií. Pacienti majú byť liečení modifikáciami liečby toripalimabom a podpornou starostlivosťou na základe klinickej indikácie (pozri časť 4.2). U pacientov s infúziou podmienenými reakciami možno na zmiernenie rizika následných reakcií na infúziu zvážiť premedikáciu antipyretikami a antihistaminikami.

Pacienti vylúčení z klinických skúšaní

Pacienti s aktívnymi infekciami (aktívna tuberkulóza alebo hepatitída B alebo C či infekcia HIV), imunokompromitovaným stavom (systémové kortikosteroidy > 10 mg denného ekvivalentu prednizónu do 2 týždňov od randomizácie), aktívnymi systémovými autoimunitnými ochoreniami (okrem kontrolovanej hypotyreózy alebo cukrovky), aktívnymi alebo neliečenými metastázami centrálneho nervového systému, stavom výkonnosti (*performance status*, PS) východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) ≥ 2 alebo s intersticiálnou chorobou pľúc v anamnéze neboli vhodní na zaradenie do klinických skúšaní s toripalimabom. Údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene sú obmedzené (pozri časť 5.2).

Vzhľadom na nedostatok údajov sa má toripalimab u týchto populácií používať s opatrnosťou po starostlivom zhodnotení pomeru prínosov a rizík pre pacienta.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávkovej jednotke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Nakoľko sa toripalimab vylučuje z obehu katabolizmom, neočakávajú sa žiadne metabolické liekové interakcie. Toripalimab nie je substrátom pre cytochróm P450 ani transportéry liečiv. Toripalimab nie je cytokín a je nepravdepodobné, že by bol modulátorom cytokínov. Okrem toho sa neočakáva farmakokinetická (PK) interakcia toripalimabu s liečivami s malými molekulami. Neexistuje žiadny dôkaz o interakcii sprostredkovanej nešpecifickým odstraňovaním pomocou degradácie lyzozómov pre protilátku.

Použitiu systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív pred začatím liečby toripalimabom je potrebné sa vyhnúť, pretože môžu interferovať s farmakodynamickou aktivitou a účinnosťou toripalimabu. Systémové kortikosteroidy alebo iné imunosupresíva sa však môžu použiť po začatí liečby toripalimabom na liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4). Kortikosteroidy sa môžu použiť aj ako premedikácia, keď sa toripalimab používa v kombinácii s chemoterapiou, ako antiemetická profylaxia a/alebo na zmiernenie nežiaducich reakcií súvisiacich s chemoterapiou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby toripalimabom a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke toripalimabu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití toripalimabu u tehotných žien. Skúšania na zvieratách s toripalimabom sa neuskutočnili; avšak skúšania na zvieratách preukázali, že inhibícia dráhy PD-1/PD-L1 môže viesť k zvýšenému riziku imunitne podmieneného odmietnutia vyvíjajúceho sa plodu a viesť k jeho smrti (pozri časť 5.3). Je známe, že ľudský imunoglobulín G4 (IgG4) prechádza placentárnou bariérou; preto sa toripalimab môže potenciálne prenášať z matky na vyvíjajúci sa plod. Pokiaľ klinický prínos nepreváži potenciálne riziko, toripalimab sa nemá používať počas gravidity ani u žien, ktoré sú schopné otehotnieť, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa toripalimab vylučuje do ľudského mlieka. Je známe, že protilátky (vrátane IgG4) sa vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu toripalimabom, sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Ak sa žena rozhodne liečiť toripalimabom, musí byť poučená, aby počas liečby toripalimabom a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke toripalimabu nedojčila.

Fertilita

Skúšania na vyhodnotenie účinku toripalimabu na fertilitu sa neuskutočnili (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Toripalimab má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov boli po podaní toripalimabu hlásené závraty a únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Toripalimab v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platinu (pozri časť 4.2)

Bezpečnosť toripalimabu v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platinu sa hodnotila u 403 pacientov s NPC alebo skvamocelulárnym karcinómom pažeráka (OSCC), ktorí dostávali 240 mg toripalimabu každé 3 týždne v skúšaní JUPITER-02 alebo JUPITER-06. Medián trvania liečby u týchto pacientov bol 6,5 mesiaca (rozsah 1 deň – 2,1 roka). Frekvencie uvedené nižšie a v tabuľke 2 sú založené na všetkých hlásených nežiaducich reakciách na liek bez ohľadu na hodnotenie kauzality skúšajúcim. V tejto populácii pacientov boli najčastejšie nežiaduce reakcie anémia (44,9 %), leukopénia (41,7 %), neutropénia (39,0 %), trombocytopénia (30,3 %), nauzea (29,8 %), vracanie (27,3 %), znížená chuť do jedla (23,8 %), vyrážka (23,8 %), únava (23,6 %), abnormálne hodnoty pečenevých testov (22,3 %), hypotyreóza (18,4 %), zápcha (16,6 %), neuropatia (15,1 %), kolitída (14,1 %), pyrexia (13,6 %), kašeľ (11,4 %), pruritus (11,4 %), znížený renálny klírens kreatinínu (11,2 %) a hyponatriémia (10,2 %). Výskyt nežiaducich reakcií 3. – 5. stupňa u pacientov s NPC bol 81,5 % u kombinovanej liečby toripalimabom a 83,9 % u samotnej chemoterapie a u pacientov s OSCC bol 24,9 % u kombinovanej liečby toripalimabom a 13,6 % u samotnej chemoterapie.

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúšaníach s toripalimabom v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou sú uvedené v tabuľke 2. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každého frekvenčného zoskupenia sa nežiaduce reakcie uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 obsahuje iba nežiaduce reakcie na liek súvisiace s liečbou. Frekvencie nežiaducich reakcií z klinických skúšaní sú založené na frekvenciách nežiaducich účinkov zo všetkých príčin, pričom časť

nežiaducích účinkov môže mať iné príčiny ako samotný liek, akými sú ochorenie, iné lieky či nesúvisiace príčiny. Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie.

Bezpečnostné údaje sú založené na 1 514 pacientoch vystavených toripalimabu (pričom 1 100 pacientov bolo vystavených liečbe toripalimabom v monoterapii a 514 pacientov kombinácii s chemoterapiou) s priemerným (rozsah 0,03 mesiaca až 35,9 mesiaca) trvaním expozície toripalimabu 7,0 mesiaca a stredným trvaním expozície 3,7 mesiaca (interkvartilný rozsah 8,7 mesiaca) v 15 klinických skúšaníach 1., 2. alebo 3. fázy. Informácie o demografických a východiskových charakteristikách účastníkov hlavných klinických skúšaní nájdete v časti 5.1.

Keď sa toripalimab podáva v kombinácii s chemoterapiou, pred začatím liečby si pozrite súhrn charakteristických vlastností lieku príslušných zložiek kombinovanej terapie.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených toripalimabom

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	infekcia horných dýchacích ciest
Časté	pneumónia, infekcia močových ciest, infekcia (nešpecifikovaná podľa miesta či patogénu), infekcie uší ¹ , infekcie zubov a mäkkých tkanív úst ² , infekcia herpes simplex/herpes zoster
Menej časté	konjunktivitída, gingivitída, infekcie kože a podkožného tkaniva ³ , kožné infekcie, bakteriémia, infekcia prstov na nohe, paronychia/dermatofytóza nechtov, osteomyelitída, pľúcna tuberkulóza
Zriedkavé	divertikulitída, reaktivácia hepatitídy B, svalový absces, urosepsa
Benígne, maligne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)	
Časté	nádorová bolesť
Menej časté	krvácanie do nádoru, prasknutie nádoru
Zriedkavé	myelodysplastický syndróm
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	anémia, leukopénia, neutropénia, trombocytopénia
Časté	leukocytóza, neutrofilia, lymfopénia
Menej časté	koagulopatia, zlyhanie kostnej drene, myelosupresia
Zriedkavé	eozinopénia, pancytopenia
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	precitlivenosť/sérová choroba
Poruchy endokrinného systému	
Veľmi časté	hypotyreóza
Časté	hypertyreóza
Menej časté	tyroiditída, adrenálna insuficiencia/znížená hladina kortizolu, porucha štítnej žľazy (okrem hypotyreózy a hypertyreózy), hypofyzitída/syndróm prázdneho sedla
Zriedkavé	hyperparatyreóza, hypopituitarizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	znížená chuť do jedla, hyponatriémia, pokles telesnej hmotnosti, hypoproteinémia, hyperglykémia, hypokaliémia, hyperurikémia/dna
Časté	hypochlorémia, hypomagneziémia, hypokalciémia, hypofosfatémia, hyperkaliémia, hyperkalciémia, hypoglykémia, dehydratácia
Menej časté	nerovnováha elektrolytov, hyperfosfatémia, hypernatriémia, acidobázická porucha ⁴ , cukrovka, malnutícia, hypovolémia
Zriedkavé	hypolipidémia
Psychické poruchy	
Časté	hypersomnia/insomnia
Menej časté	depresia/dysfória, úzkosť
Zriedkavé	duševná porucha, tik
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	neuropatia ⁵

Časté	závrat, bolesť hlavy, neurotoxická, dysgeúzia
Menej časté	somnolencia, synkopa, encefalopatia, epilepsia, tremor, porucha pamäti, dyzartria, porucha nervového systému, porucha reči
Zriedkavé	porucha pozornosti, intrakraniálne krvácanie, paraplégia
Poruchy oka	
Časté	rozmazané videnie
Menej časté	zápal oka ⁶ , porucha pohybu oka, edém papily
Zriedkavé	blefarochaláza, glaukomatocyklitické krízy, hypermetropia, retinálne krvácanie
Poruchy ucha a vnútorného ucha	
Časté	poruchy ucha ⁷
Menej časté	vertigo, strata sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Veľmi časté	arytmia ⁸
Menej časté	perikardiálny výpotok, srdcové zlyhanie/srdcová dysfunkcia, myokarditída/imunitne sprostredkovaná myokarditída, poškodenie myokardu/ischémiu myokardu, srdcový diskomfort
Zriedkavé	ochorenie aortálnej chlopne, porucha srdca
Poruchy ciev	
Časté	hypertenzia, hypotenzia/ortostatická hypotenzia, embólia a trombóza
Menej časté	flebitída
Zriedkavé	aneuryzma aorty, sčervenanie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	kašeľ
Časté	dyspnoe, pneumonitída/imunitne sprostredkované ochorenie pľúc/intersticiálne ochorenie pľúc, poruchy horných dýchacích ciest ⁹ , hemoptýza, epistaxa, pleurálny výpotok, čkanie, dysfónia, alergická rinitída
Menej časté	upchatie nosa, respiračné zlyhanie, bronchospazmus, porucha sínusov, aspiračná pneumónia, zvýšené množstvo spúta, tracheoezofageálna fistula
Zriedkavé	hydrotorax, zápal pohrudnice, zhrubnutie hlasiviek
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	nevoľnosť/dyspepsia/eruktácia, vracanie, zápcha/dyschezia, kolitída/hnačka, bolesť brucha
Časté	stomatitída, abdominálna distenzia/plynatosť, sucho v ústach, dysfágia, bolesť zubov, gastrointestinálne krvácanie, gastroezofageálny reflux/hyperchlórhýdia
Menej časté	črevná obštrukcia/subileus, gastritída, gastroenteritída, ezofageálna obštrukcia, pankreatitída, proktalgia, žalúdočná porucha, žalúdočný vred, gastrointestinálna porucha, dilatácia žalúdka, žalúdočná fistula, orálna hypestézia
Zriedkavé	fekalóm, ezofageálny vred, porucha pankreasu, pneumatóza čriev, opuch jazyka, zmena farby jazyka
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Veľmi časté	Hyperbilirubinémia/žltáčka
Časté	hepatitída ¹⁰ , zvýšenie celkovej hladiny žlčových kyselín
Menej časté	bolesť pečene, cholecystitída, steatóza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	vyrážka ¹¹ , pruritus
Časté	alopécia, vitiligo, porucha pigmentácie
Menej časté	nočné potenie, kožná porucha, exfoliácia kože, hyperhidróza, suchá koža, kožný vred, zmeny zafarbenia vlasov, psoriáza, fotosenzitívna reakcia, hyperpigmentácia kože
Zriedkavé	dermatomyozitída, leukoderma, neurodermatitída, onychomadéza, bolesť kože, panikulitída, pemfigus, purpura senila, teleangiektázia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť
Časté	svalová slabosť, artritída/znížený rozsah pohybu kĺbov/periartitída

Menej časté	svalové kŕče, protrúzia medzistavcovej platničky, myozitída
Zriedkavé	formovanie más na končatinách
Poruchy obličiek a močových ciest	
Veľmi časté	proteinúria, hematúria
Časté	poškodenie obličiek/nefropatia
Menej časté	polakizúria, hydronefróza, pyelokalektázia, dilatácia močovodu
Zriedkavé	neinfekčná cystitída, hydroureter, imunitne sprostredkovaná porucha obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	benígna hyperplázia prostaty, bolesť prsníkov, opuch genitálií, opuch mieška
Zriedkavé	hypomenorea, menorágia, menštruačná porucha, nepravidelná menštruácia, kalifikácia prostaty, vulvovaginálny zápal
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únavu, pyrexia, bolesť ¹²
Časté	opuch, ochorenie podobné chrípke, opuch tváre, triaška, ochorenie očí ¹³
Menej časté	bolesť tváre, opuch, teplotná intolerancia, smäd
Zriedkavé	reakcie v mieste podania, hyperplázia, bolesť súvisiaca so zdravotníckou pomôckou, výtok sekrétu
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	abnormálne výsledky testu funkcie pečene, abnormálne výsledky testu funkcie štítnej žľazy, zvýšené alebo znížené hladiny lipidov, abnormálne výsledky analýzy moču ¹⁴
Časté	znížený renálny klírens kreatinínu, znížená hladina kreatínfosfokinázy v krvi/zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina amylázy, abnormálny počet lymfocytov/abnormálny počet monocytov, zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená telesná hmotnosť, zvýšená hladina lipázy, abnormálny elektrokardiogram, zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu, pozitívny test na okultné krvácanie, abnormálne výsledky vyšetrenia srdca ¹⁵
Menej časté	zvýšený počet krvných doštičiek, pozitívne protilátky proti štítnej žľaze, abnormálny počet eozinofilov, zvýšená hladina prolaktínu v krvi, znížená hladina testosterónu v krvi, zvýšená hladina hormónu stimulujúceho krvné folikuly, zvýšená hladina luteinizačného hormónu v krvi, znížená tvorba moču
Poranenia, otravy a komplikácie súvisiace s postupom	
Menej časté	reakcia súvisiaca s infúziou, pomliaždenie/poranenie svalu, zlomenina rebier

Nasledujúce výrazy predstavujú skupinu súvisiacich udalostí, ktoré popisujú skôr zdravotný stav než samostatnú udalosť.

¹Infekcie uší zahŕňajú mastoiditídu, myringitídu a zápal stredného ucha

²Infekcie zubov a mäkkých tkanív úst zahŕňajú orálnu kandidózu, perikoronitídu a periodontitídu.

³Infekcie kože a podkožného tkaniva zahŕňajú celulitídu, folikulitídu a podkožný absces.

⁴Acidobázická porucha zahŕňa metabolickú acidózu, metabolickú alkalózu a metabolickú poruchu.

⁵Neuropatia zahŕňa anestéziu, anosmiu, formikáciu, hypestéziu, Lhermittov príznak, poranenie nervov, periférnu neuropatiu, parestéziu, parosmiu, periférnu motorickú neuropatiu, periférnu senzorickú neuropatiu, obrnu peroneálneho nervu, paralýzu jazyka, poruchu VI. nervu, poranenie VI. nervu a paralýzu hlasiviek.

⁶Zápal oka zahŕňa zápal oka, iritídu, keratitídu a uveitídu.

⁷Poruchy ucha zahŕňajú bolesť ucha, poruchu Eustachovej trubice, hypoakúziu, zápal stredného ucha, otorrhoeu a tinitus.

⁸Na základe štandardného dotazu vrátane bradyarytmií a tachyarytmií.

⁹Poruchy horných dýchacích ciest zahŕňajú katar, suchu v hrdle, laryngeálny edém, bolesť hrtana, upchatie nosa, rinalgiiu, rinoreu a podráždenie hrdla.

¹⁰Hepatitída zahŕňa poškodenie pečene vyvolané liekmi, zlyhanie pečene, abnormálnu funkciu pečene a imunitne sprostredkovanú hepatitídu.

¹¹Vyrážka zahŕňa dermatitídu, akneiformnú dermatitídu, alergickú dermatitídu, liekovú erupciu, ekzém, erytém, multiformný erytém, dermatitídu rúk, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, papulu, vyrážku, erytematóznou vyrážku, generalizovanú vyrážku, makulo-papulitickú vyrážku, papulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, pustulóznou vyrážku, vezikulárnu vyrážku, kožný plak a žihľavku.

¹²Bolesť zahŕňa nepohodlie na hrudníku, bolesť na hrudníku, bolesť očí, bolesť lymfatických uzlín, bolesť na hrudníku nesúvisiaca so srdcom a bolesť.

¹³Ochorenie oka zahŕňa kataraktu, diplopiu, suché oko, svrbenie oka a opuch oka.

¹⁴Abnormálne výsledky analýzy moču zahŕňa prítomnosť bilirubínu v moči, prítomnosť kryštálov v moči, prítomnosť glukózy v moči, zvýšené hladiny močoviny v moči, čiastočky v moči, prítomnosť čiastočiek v moči, prítomnosť močového sedimentu, zvýšená hladina bilirubínu v moči, prítomnosť ketolátok v moči, zvýšenie hladiny urobilinogénu v moči a moč pozitívny na prítomnosť bielych krviniek.

¹⁵Abnormálne výsledky vyšetrenia srdca zahŕňa zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy MB v krvi, zvýšenie hladiny natriuretického peptidu v mozgu a zvýšenie hladiny troponínu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje pre nasledujúce imunitne podmienené nežiaduce reakcie sú založené na 403 pacientoch, ktorí dostávali toripalimab v dávke 240 mg Q3W v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a gemcitabínu (n = 146) alebo v kombinácii s cisplatinou a paklitaxelom (n = 257). Usmernenia na liečbu týchto nežiaducich reakcií sú opísané v častiach 4.2 a 4.4.

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4).

Imunitne podmienená pneumonitída

Imunitne podmienená pneumonitída sa vyskytla u 3,2 % (13/403) pacientov, ktorí dostávali toripalimab v skúšaní JUPITER-02 a JUPITER-06, vrátane 2 (0,5 %) nežiaducich reakcií 3. stupňa a 7 (1,7 %) nežiaducich reakcií 2. stupňa. Medián času do nástupu pneumonitídy bol 5,4 mesiaca (rozsah 1,3 až 16,6 mesiaca). Medián trvania bol 2,8 mesiaca (rozsah 0,8 až 20,9 mesiaca). Kortikosteroidy boli podávané 69,2 % (9/13) pacientov. Trvalé ukončenie liečby toripalimabom sa vyskytlo u 3 (0,7 %) a prerušenie liečby u 5 (1,2 %) pacientov. Imunitne podmienená pneumonitída vymizla u 31,0 % (4/13) pacientov.

Imunitne podmienená kolitída

Imunitne podmienená kolitída sa vyskytla u 0,7 % (3/403) pacientov užívajúcich toripalimab v skúšaní JUPITER-02 a JUPITER-06 vrátane 2 (0,5 %) nežiaducich reakcií 3. stupňa a 1 (0,2 %) nežiaducej reakcie 2. stupňa. Medián času do nástupu kolitídy bol 3,7 mesiaca (rozsah 1,5 až 5,1 mesiaca). Medián trvania bol 1,3 mesiaca (rozsah 1,3 až 1,3 mesiaca). Kortikosteroidy boli podávané 66,7 % (2/3) týchto pacientov. Trvalé ukončenie liečby toripalimabom sa vyskytlo u 2 (0,5 %) pacientov a prerušenie liečby u 1 (0,2 %) pacienta. Imunitne podmienená kolitída vymizla u 33 % (1/3) týchto pacientov.

Hepatotoxicita a imunitne podmienená hepatitída

Imunitne podmienená hepatitída sa vyskytla u 2,0 % (8/403) pacientov užívajúcich toripalimab v skúšaní JUPITER-02 a JUPITER-06 vrátane 2 (0,5 %) nežiaducich reakcií 4. stupňa, 5 (1,2 %) 3. stupňa a 1 (0,2 %) 2. stupňa. Medián času do nástupu hepatitídy bol 4,0 mesiaca (rozsah 0,7 až 22,7 mesiaca). Medián trvania bol 0,6 mesiaca (rozsah 0,4 až 3,2 mesiaca). Kortikosteroidy sa podávali 7 z 8 (87,5 %) pacientov. Trvalé ukončenie liečby toripalimabom sa vyskytlo u 5 (1,2 %) a prerušenie liečby u 2 (0,5 %) pacientov. Imunitne podmienená hepatitída vymizla u 87,5 % (7/8) týchto pacientov.

Imunitne podmienené endokrinopatie

Imunitne podmienená nedostatočnosť nadobličiek sa vyskytla u 0,2 % (1/403) pacientov užívajúcich toripalimab v skúšaní JUPITER-02 a JUPITER-06 vrátane 1 (0,2 %) nežiaducej reakcie 3. stupňa. Čas do nástupu nežiaducej reakcie bol 2,0 mesiaca. Tomuto pacientovi boli podávané kortikosteroidy. Liečba toripalimabom bola natrvalo ukončená.

Tyreoiditída sa vyskytla u 2,0 % (8/403) pacientov užívajúcich toripalimab v skúšaní JUPITER-02 a JUPITER-06 vrátane 4 nežiaducich reakcií (1,0 %) 2. stupňa a 4 (1,0 %) 1. stupňa. Medián času do nástupu tyreoiditídy bol 5,9 mesiaca (rozsah 0,7 až 13,5 mesiaca). Medián trvania bol 11,7 mesiaca (rozsah 7,4 až 17,8 mesiaca). Kortikosteroidy boli potrebné u 1/8 (12,5 %) pacientov a hormonálna substitúcia u 5/8 (62,5 %). Trvalé ukončenie liečby sa vyskytlo u 1/403 (0,2 %) a prerušenie dávkovania u 1/403 (0,2 %) pacientov. Tyreoiditída vymizla u 12,5 % (1/8) týchto pacientov.

U pacientov užívajúcich toripalimab v skúšaní JUPITER-02 a JUPITER-06 sa hypertyreóza vyskytla u 2,0 % (8/403) pacientov, pričom vždy išlo o nežiaducu reakciu 1. stupňa. Medián času do nástupu

hypertyreózy bol 6,5 mesiaca (rozsah 1,5 až 12,5 mesiaca). Medián trvania bol 1,4 mesiaca (rozsah 0,7 až 3,7 mesiaca).

Hypotyreóza sa vyskytla u 17,1 % (69/403) pacientov užívajúcich toripalimab v skúšaní JUPITER-02 a JUPITER-06, so 46 nežiaducimi reakciami 2. stupňa (11,4 %) a 23 (5,7 %) 1. stupňa. Medián času do nástupu hypotyreózy bol 5,9 mesiaca (rozsah 1,2 až 20,7 mesiaca). Medián trvania bol 3,2 mesiaca (rozsah 0,4 až 30,6 mesiaca). Substitučná liečba hormónmi štítnej žľazy bola potrebná u 72,5 % (50/69) pacientov. Kortikosteroidy boli podávané 1/69 (1,4 %) pacientov. Žiadni pacienti trvalo neukončili liečbu a 1,2 % (5/403) pacientov prerušilo liečbu toripalimabom.

U pacientov užívajúcich toripalimab v skúšaní JUPITER-02 a JUPITER-06 sa diabetes mellitus vyskytol u 0,2 % (1/403) pacientov, vrátane 1 (0,2 %) 3. stupňa. Nevyskytli sa žiadne nežiaduce reakcie 2. stupňa. Čas do nástupu diabetes mellitus bol 0,7 mesiaca. Pacient nedostával kortikosteroidy, ale bol liečený inzulínom. Pacient natrvalo neukončil ani neprerušil liečbu toripalimabom.

U pacientov užívajúcich toripalimab v skúšaní JUPITER-02 a JUPITER-06 sa hypofyzitída vyskytla u 0,2 % (1/403) pacientov s 1 (0,2 %) nežiaducou reakciou 2. stupňa. Čas do nástupu hypofyzitídy bol 23,7 mesiaca. Boli podané kortikosteroidy a pacient natrvalo neprerušil liečbu toripalimabom ani neprerušil dávkovanie.

Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie

Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 9,4 % (38/403) pacientov užívajúcich toripalimab v skúšaní JUPITER-02 a JUPITER-06 vrátane 12 nežiaducich reakcií (3,0 %) 3. stupňa a 8 (2,0 %) 2. stupňa. Medián času do nástupu imunitne podmienených kožných nežiaducich reakcií bol 1,0 mesiaca (rozsah 0,1 až 23,1 mesiaca). Medián trvania bol 1,2 mesiaca (rozsah 0,1 až 13,1 mesiaca). Systémové kortikosteroidy boli potrebné u 18,4 % (7/38) pacientov s imunitne podmienenými kožnými nežiaducimi reakciami. Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie viedli k trvalému ukončeniu liečby toripalimabom alebo prerušeniu liečby u 1,5 % (6) pacientov. Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie vymizli u 73,7 % (28/38) týchto pacientov.

Imunitne podmienená myokarditída

Imunitne podmienená myokarditída sa vyskytla u 0,7 % (3/403) pacientov užívajúcich toripalimab v skúšaní JUPITER-02 a JUPITER-06 vrátane 2 (0,5 %) nežiaducich reakcií 4. stupňa a 1 (0,2 %) nežiaducej reakcie 3. stupňa. Medián času do nástupu imunitne podmienenej myokarditídy bol 1,7 mesiaca (rozsah 1,4 až 4,1 mesiaca). Medián trvania bol 1,3 mesiaca (rozsah 1,0 až 1,6 mesiaca). Všetci traja pacienti s imunitne podmienenou myokarditídou dostávali kortikosteroidy. Dvaja pacienti natrvalo ukončili liečbu toripalimabom a žiadny pacient neprerušil dávkovanie. Imunitne podmienená myokarditída vymizla u 33,3 % (1/3) týchto pacientov.

Imunitne podmienená myozitída

Imunitne podmienená myozitída sa vyskytla u 0,5 % (2/403) pacientov užívajúcich toripalimab v skúšaní JUPITER-02 a JUPITER-06 vrátane 2 (0,5 %) nežiaducich udalostí 3. stupňa a žiadnej nežiaducej udalosti 2. stupňa. Medián času do nástupu imunitne podmienenej myozitídy bol 2,5 mesiaca (rozsah 1,2 až 3,9 mesiaca). Dvaja pacienti s imunitne podmienenou myozitídou dostávali kortikosteroidy a obaja natrvalo ukončili liečbu toripalimabom.

Imunitne podmienená nefritída

Imunitne podmienená nefritída sa vyskytla u 0,2 % (1/403) pacientov užívajúcich toripalimab v skúšaní JUPITER-02 a JUPITER-06. Čas do nástupu imunitne podmienenej nefritídy bol 18,2 mesiaca a trvanie bolo 3,3 mesiaca. Pacient s imunitne podmienenou nefritídou (4. stupeň) potreboval systémové kortikosteroidy a zápal obličiek viedol k trvalému ukončeniu liečby toripalimabom. Nefritída u tohto pacienta vymizla.

Ďalšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Imunitne podmienená cystitída sa vyskytla u 0,5 % (2/403) pacientov užívajúcich toripalimab v skúšaní JUPITER-02 a JUPITER-06 vrátane 1 nežiaducej reakcie (0,2 %) 3. stupňa a 1 nežiaducej

reakcie (0,2 %) 1. stupňa. Medián času do nástupu imunitne podmienenej cystitídy bol 5,0 mesiaca (rozsah 3,4 až 6,6 mesiaca). Liečba kortikosteroidmi bola potrebná u jedného pacienta s cystitídou 3. stupňa. Tento pacient tiež natrvalo ukončil liečbu toripalimabom. Ďalší pacient dávkovanie neprerušil. Imunitne podmienená cystitída ustúpila u jedného pacienta s cystitídou 3. stupňa, ktorý dostával kortikosteroidnú liečbu.

Reakcie súvisiace s infúziou

Zo 403 pacientov, ktorí dostávali toripalimab v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu v skúšaní JUPITER-02 alebo JUPITER-06, sa infúziou podmienené reakcie vyskytli u 11 pacientov (2,7 %) vrátane nežiaducich reakcií 4. stupňa (0,2 %), 3. stupňa (0,2 %) a nežiaducich reakcií 2. stupňa (0,5 %).

Celkovo sa infúziou podmienené reakcie vyskytli u 28 (1,8 %) z 1 514 pacientov liečených toripalimabom, vrátane reakcií 4. stupňa (0,07 %) a 3. stupňa (0,13 %). Infúziou podmienená reakcia viedla k trvalému ukončeniu liečby toripalimabom u 3 (0,2 %) pacientov. Bežné príznaky infúziou podmienenej reakcie zahŕňajú horúčku, triašku, vyrážku, pruritus, nevoľnosť a hypotenziu.

Imunogenicitá

Potenciál pre imunogenicitu existuje, rovnako ako u všetkých terapeutických proteínov. U pacientov, ktorí dostávali toripalimab, sa protilátky proti toripalimabu vyskytujúce sa pri liečbe zistili u 8,7% (128/1479) hodnotených testovaných pacientov. Nepreukázal sa žiadny klinicky významný vplyv tvorby protilátok proti toripalimabu na jeho farmakokinetiku. Vo všetkých skúšaní bol medián času do nástupu ADA 46 dní (rozsah 14 až 506 dní). Nie je dostatočný počet pacientov na primerané posúdenie účinku ADA na účinnosť.

Staršie osoby

Zo 403 pacientov liečených toripalimabom v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny v klinických skúšaní bolo 73,2 % (295/403) mladších ako 65 rokov a 26,8 % (108/403) malo 65 rokov alebo viac.

Medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a mladšími pacientmi, ktorí dostávali toripalimab, sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania je potrebné u pacientov pozorne sledovať prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a má sa začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, ATC kód: L01FF13

Mechanizmus účinku

Toripalimab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG4, ktorá sa viaže na receptor PD-1 a blokuje jeho interakciu s PD-L1 a PD-L2, pričom uvoľňuje inhibíciu imunitnej odpovede sprostredkovanú dráhou PD-1 vrátane protinádorovej imunitnej odpovede. Väzba PD-1 ligandov, PD-L1 a PD-L2, na receptor PD-1 nachádzajúci sa na T-bunkách, inhibuje proliferáciu T-buniek, produkciu cytokínov a cytotoxickú aktivitu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Nazofaryngeálny karcinóm

Účinnosť toripalimabu v kombinácii s cisplatinou a gemcitabínom sa skúmala v skúšaní JUPITER-02, randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u 289 pacientov s metastatickým alebo rekurentným, lokálne pokročilým nazofaryngeálnym karcinómom (NPC), nevhodným pre kuratívnu liečbu, ktorí predtým nedostali systémovú chemoterapiu na rekurentné alebo metastatické ochorenie. Od pacientov s rekurentným NPC po liečbe, s liečebným zámerom, sa vyžadovalo, aby medzi poslednou dávkou rádioterapie alebo chemoterapie a recidívou bol interval aspoň 6 mesiacov. Pacienti s autoimunitným ochorením iným ako stabilná hypotyreóza alebo diabetes typu I a pacienti, ktorí vyžadovali systémovú imunosupresiu, nespĺňali podmienky pre skúšanie.

Randomizácia bola pri vstupe do skúšania stratifikovaná podľa škály ECOG PS (0 verzus 1) a štádia ochorenia (recidivujúce verzus metastatické). Pacienti boli randomizovaní (1 : 1) na jednu z nasledujúcich terapií:

- Toripalimab 240 mg intravenózne v 1. deň v kombinácii s cisplatinou 80 mg/m² v 1. deň a gemcitabínom 1 000 mg/m² v 1. a 8. deň každé 3 týždne až do 6 cyklov, po ktorých nasleduje toripalimab 240 mg raz za 3 týždne, alebo
- placebo intravenózne v 1. deň v kombinácii s cisplatinou 80 mg/m² v 1. deň a gemcitabínom 1 000 mg/m² v 1. a 8. deň každé 3 týždne až do 6 cyklov, po ktorých nasleduje placebo raz za 3 týždne.

Liečba toripalimabom alebo placebom pokračovala až do progresie ochorenia na základe kritérií hodnotenia odpovede v solídnych nádoroch (RECIST) v1.1 (s výnimkou uvedenou nižšie), neprijateľnej toxicity alebo maximálne 2 roky. Podávanie toripalimabu bolo povolené aj po rádiografickej progresii, ak mal z neho pacient podľa hodnotenia skúšajúceho prínos. Hodnotenie nádorov sa uskutočňovalo každých 6 týždňov počas prvých 12 mesiacov a následne každých 9 týždňov. Hlavným parametrom výsledku účinnosti bolo prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené zaslepenou nezávislou revíznou komisiou (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC) podľa RECIST v1.1.

Charakteristiky sledovanej populácie boli: medián veku 48 rokov (rozsah: 19 až 72), 4,8 % pacientov vo veku 65 rokov alebo starší, 83 % mužov, 100 % Aziatov a ECOG PS 0 (57 %) alebo 1 (43 %). Približne 86 % sledovanej populácie malo pri randomizácii metastatické ochorenie, pričom histologické podtypy NPC zahŕňali 98 % nekeratinizujúci, 1 % keratinizujúci skvamocelulárny karcinóm a 1 % neklasifikovaný NPC/iný. Väčšina (63 %) pacientov mala sérové titre Epstein-Barrovej vírusu (EBV) $\geq 2\,000$ U/ml.

Skúšanie preukázalo štatisticky významné zlepšenie PFS hodnoteného BIRC a OS u pacientov randomizovaných na toripalimab v kombinácii s cisplatinou/gemcitabínom v porovnaní s cisplatinou a gemcitabín s placebom.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 3, na obrázku 1 a obrázku 2 nižšie.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v skúšaní JUPITER-02

Ukazovateľ ¹	Toripalimab +cisplatina/gemci tabín N = 146	Placebo +cisplatina/gemcit abín N = 143
Prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené BIRC		
Počet PFS udalostí (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
Medián PFS, mesiace (95 % IS)	21,4 (11,7, NE)	8,2 (7,0, 9,8)
Pomer rizika (95 % IS) ²	0,52 (0,37, 0,73)	

Ukazovatele ¹	Toripalimab +cisplatina/gemci tabín N = 146	Placebo +cisplatina/gemcit abín N = 143
Nominálna p-hodnota ³	< 0,0001	
Celkové prežívanie (OS)		
Počet úmrtí (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Medián OS, mesiace (95 % IS)	NE (38,7, NE)	33,7 (27,0, 44,2)
Pomer rizika (95 % IS) ²	0,63 (0,45, 0,89)	
p-hodnota ³	0,0083	

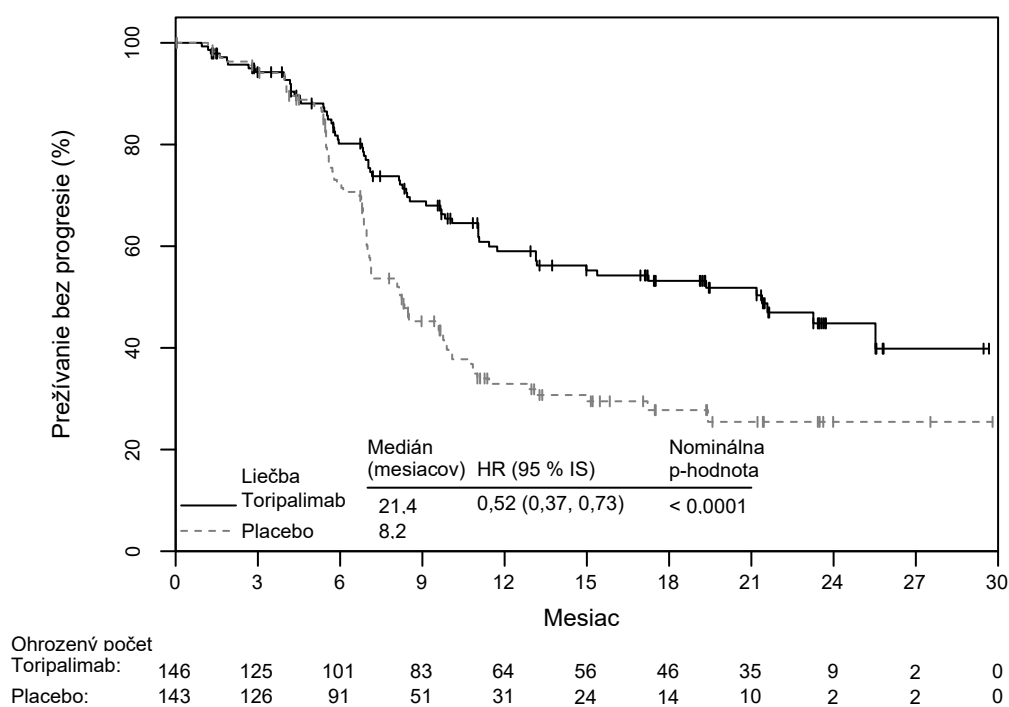
¹ Finálna analýza PFD bola založená na údajoch s dátumom uzávierky 8. júna 2021 a finálna analýza OS bola založená na údajoch s dátumom uzávierky 18. novembra 2022.

² Pomer rizika a jeho interval spoľahlivosti sa vypočítali pomocou stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

³ Dvojstranná p-hodnota na základe stratifikovaného log-rank testu.

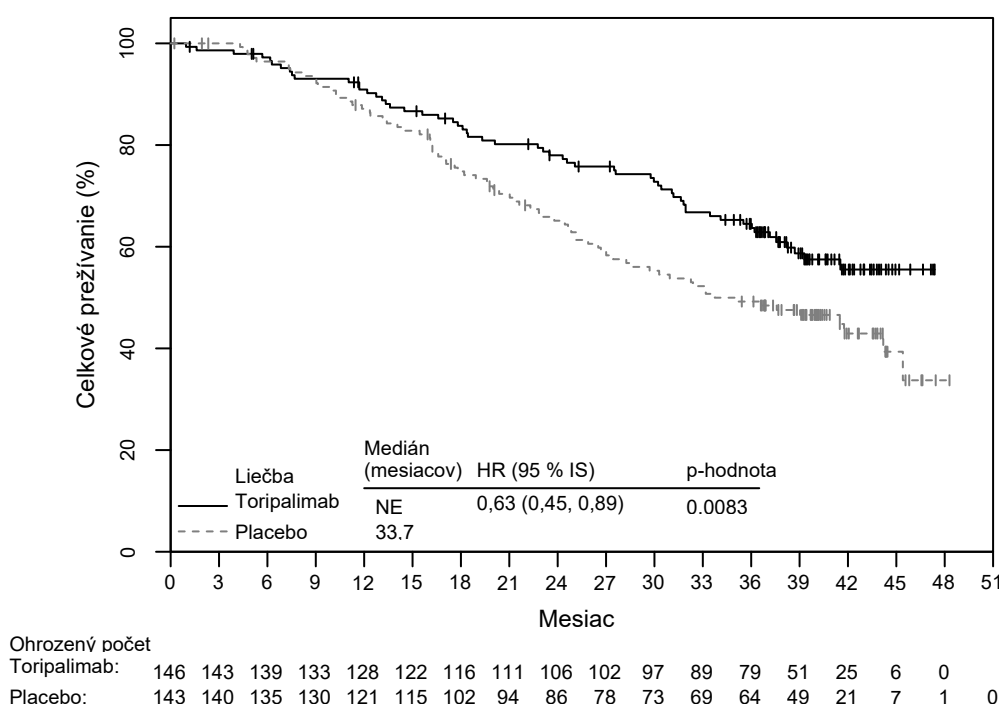
BIRC = zaslepená nezávislá revízná komisia; IS = interval spoľahlivosti; NE = nie je možné odhadnúť

Obrázok 1: Kaplan-Meierove krivky pre PFS hodnotené BIRC v skúšaní JUPITER-02



Dátum uzávierky údajov: 8. júna 2021

Obrázok 2: Kaplan-Meierove krivky pre celkové prežívanie v skúšaní JUPITER-02



Dátum uzávierky údajov: 18. novembra 2022

V prieskumných skupinových analýzach PFS a OS, sa rozsah účinkov liečby javil ako podobný vo všetkých patientskych skupinách na základe expresie PD-L1 alebo na základe EBV titrov.

Populácia starších osôb

Vek ≥ 65 rokov mala majorita pacientov (4,8 %; 14/289). Údaje sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov u tejto populácie.

Skvamocelulárny karcinóm pažeráka

Účinnosť toripalimabu v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou sa skúmala v skúšaní JUPITER-06, randomizovanom, multicentrickom, jednoregionálnom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u 514 pacientov s metastatickým alebo rekurentným, lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom pažeráka (OSCC), ktorí predtým nedostali systémovú chemoterapiu na rekurentné alebo metastatické ochorenie. Od pacientov s rekurentným OSCC po liečbe, so zámerom liečiť sa, sa vyžadovalo, aby medzi poslednou dávkou adjuvantnej, neoadjuvantnej chemoterapie, ožarovania alebo chemorádioterapie a recídívou bol interval aspoň 6 mesiacov alebo aby medzi poslednou dávkou adjuvantnej chemoterapie/chemorádioterapie s paklitaxelom a cisplatinou bol interval aspoň 12 mesiacov. Pacienti s autoimunitným ochorením iným ako stabilná hypotyreóza alebo diabetes typu I a pacienti, ktorí vyžadovali systémovú imunosupresiu, nespĺňali podmienky pre skúšanie.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa ECOG PS (0 oproti 1) a predchádzajúcej rádioterapie (bola vs. nebola). Pacienti boli randomizovaní (1 : 1) na podávanie jednej z nasledujúcich terapií:

- Toripalimab 240 mg intravenózne v kombinácii s paklitaxelom 175 mg/m² intravenózne a cisplatinou 75 mg/m² intravenózne v 1. deň každé 3 týždne počas 4 až 6 cyklov, po ktorých nasleduje toripalimab 240 mg raz za 3 týždne, alebo
- placebo intravenózne v kombinácii s paklitaxelom 175 mg/m² intravenózne a cisplatinou 75 mg/m² intravenózne v 1. deň každé 3 týždne počas 4 až 6 cyklov, po ktorých nasleduje placebo raz za 3 týždne.

Liečba toripalimabom alebo placebom pokračovala až do progresie ochorenia podľa RECIST v1.1, neprijateľnej toxicity (s výnimkou uvedenou nižšie) alebo maximálne 2 roky. Hodnotenie nádorov sa uskutočňovalo každých 6 týždňov počas prvých 12 mesiacov a následne každých 9 týždňov. Koprímárnymi koncovými bodmi bolo prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené zaslepenou nezávislou revíznou komisiou (BIRC) podľa RECIST v1.1 a OS.

Charakteristiky sledovanej populácie boli: stredný vek 63 rokov (rozsah: 20 až 75), 38 % vek 65 rokov alebo starší, 85 % mužov, 100 % Aziatov a ECOG PS 0 (26 %) alebo 1 (74 %). Sedemdesiatdeväť percent pacientov malo pri vstupe do skúšania metastatické ochorenie.

Výsledky konečnej analýzy PFS stanoveného BIRC ukázali štatisticky významné zlepšenie PFS. Pri konečnej analýze OS (uzávierka údajov 23. februára 2023) skúšanie vykazovalo konzistentné zlepšenie OS (HR 0,72; 95 % IS 0,58 - 0,88).

Výsledky účinnosti v rámci OS a PFS stanoveného na základe BIRC sú zhrnuté v tabuľke 4, na obrázku 3 a obrázku 4 nižšie.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v skúšaní JUPITER-06

	Toripalimab + paklitaxel/cisplatina N = 257	Placebo + paklitaxel/cisplatina N = 257
Celkové prežívanie (OS)¹		
Počet OS udalostí (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
Medián OS, mesiacov (95 % IS)	17,7 (14,6, 20,8)	12,9 (11, 6; 14,1)
Pomer rizika (95 % IS) ²	0,72 (0,58, 0,88)	
p-hodnota ³	0,0016	
Prežívanie bez progresie (PFS)⁴ hodnotené BIRC		
Počet PFS udalostí (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
Medián PFS, mesiacov (95 % IS)	5,7 (5,6, 7,0)	5,5 (5,2, 5,6)
Pomer rizika ² (95 % IS)	0,58 (0,46, 0,74)	
p-hodnota ³	< 0,0001	

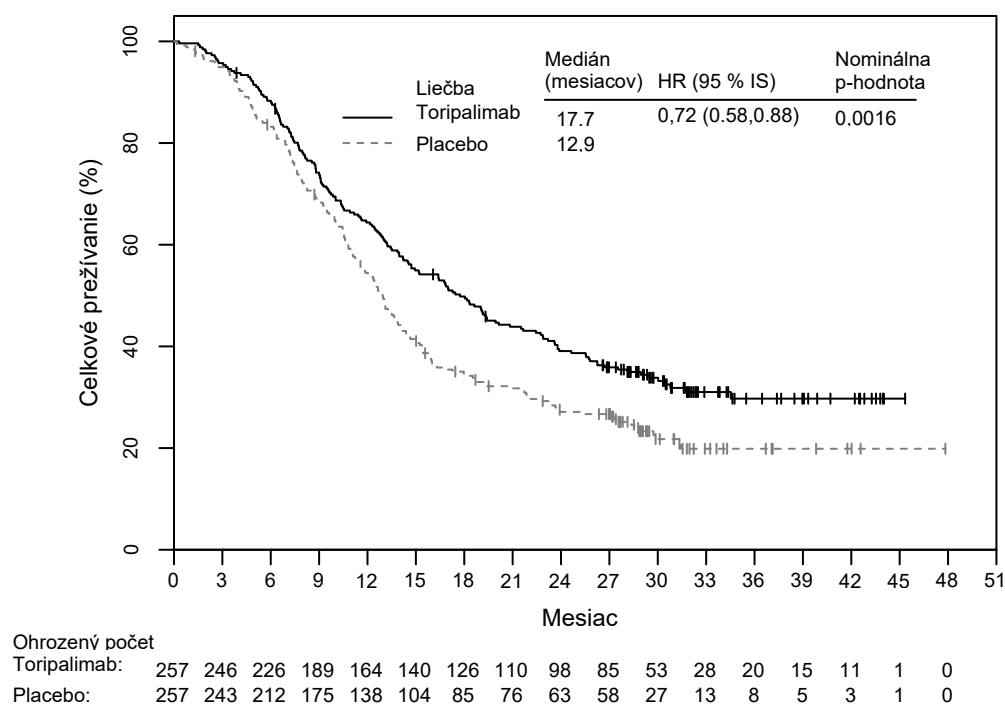
¹Uzávierka údajov pre finálnu analýzu OS bola 23. februára 2023.

²Pomer rizika a jeho interval spoľahlivosti sa vypočítali pomocou stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

³Dvojstranná p-hodnota na základe stratifikovaného log-rank testu.

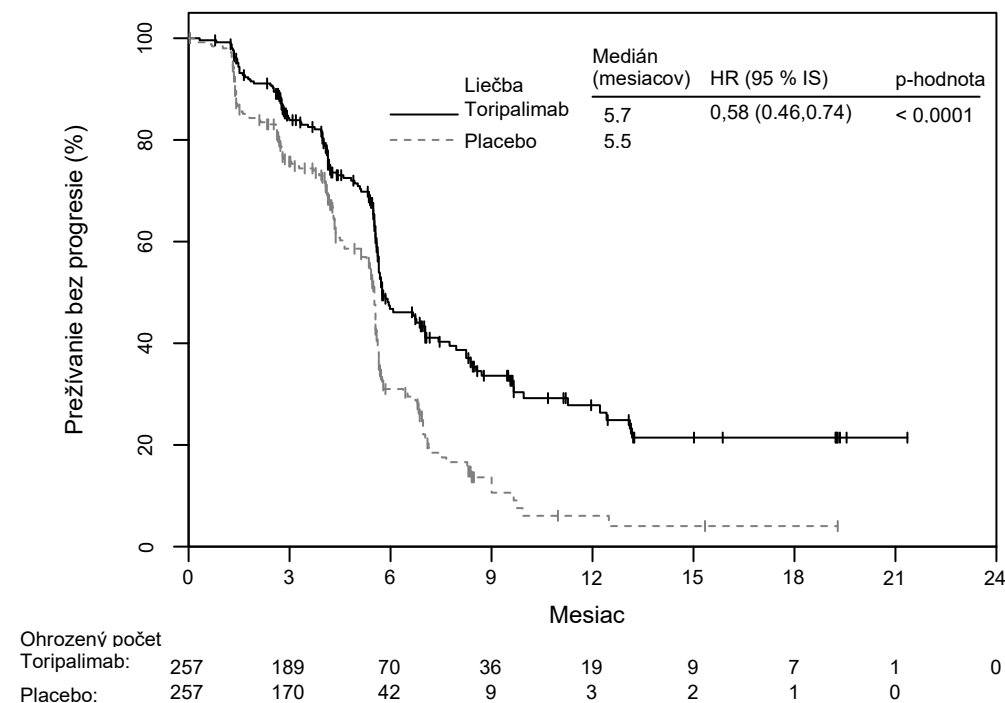
⁴Uzávierka údajov pre finálnu analýzu PFS bola 22. marca 2021,
BIRC = zaslepená nezávislá revízna komisia; IS = interval spoľahlivosti

Obrázok 3: Kaplan-Meierove krivky pre celkové prežívanie v skúšaní JUPITER-06



Dátum uzávierky údajov: 23. február 2023

Obrázok 4: Kaplan-Meierove krivky pre PFS hodnotené BIRC v skúšaní JUPITER-06



Dátum uzávierky údajov: 22. marca 2021

Účinnosť a stav PD-L1

V prieskumných podskupinových analýzach PFS a OS sa rozmer účinkov liečby ukázal byť podobný vo všetkých patientskych skupinách na základe expresie PD-L1.

Populácia starších osôb

Vo veku 65 rokov alebo starších bolo 195 pacientov (38 %). Medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a mladšími pacientmi, ktorí dostávali toripalimab v kombinácii s paklitaxelom/cisplatinou sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v účinnosti.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšaní s liekom LOQTORZI vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe všetkých stavov v kategórii malígnych novotvarov (okrem CNS, hematopoetického a lymfoidného tkaniva a melanómu) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika toripalimabu bola charakterizovaná pomocou populačných FK analýz, ktoré zahŕňali údaje od 574 pacientov z 5 klinických štúdií s rôznymi solídnymi nádormi, ktorí dostávali fixné dávkovanie (80 až 480 mg Q2W alebo Q3W) alebo dávkovanie založené na hmotnosti (rozsah: 1 až 10 mg/kg Q2W) vrátane 92 pacientov s NPC v skúšaní JUPITER-02 a 236 pacientov s OSCC v skúšaní JUPITER-06, ktorí dostávali toripalimab v dávkach 240 mg každé 3 týždne.

Farmakokinetické parametre toripalimabu sú prezentované ako geometrický priemer (variačný koeficient [CV] %), pokiaľ nie je uvedené inak.

Absorpcia

Toripalimab sa podáva intravenóznou cestou, preto je úplne biologicky dostupný.

Distribúcia

Toripalimab sa primárne distribuuje v plazme s geometrickým priemerným distribučným objemom v rovnovážnom stave približne 3,8 l (CV = 27,4 %).

Biotransformácia

Špecializované skúšania metabolizmu sa neuskutočnili. Očakáva sa, že ako monoklonálna protilátka sa toripalimab metabolizuje katabolickými cestami alebo receptorom sprostredkovanou endocytózou na malé peptidy, aminokyseliny a malé sacharidy. Degradačné produkty sa eliminujú renálnou exkréciou alebo sa vrátia do zásoby živín bez biologických účinkov.

Eliminácia

Farmakokinetika toripalimabu sledovala 2-kompartmentový model s časovo premenlivým klírensom (CL). Priemerný CL bol 12,01 ml/h (CV = 27 %) po prvej dávke a 8,49 ml/h (CV = 24,4 %) v rovnovážnom stave. Geometrický priemer (CV %) pre terminálny polčas s toripalimabom podávaným v dávke 240 mg Q3W je 14 dní (32,5 %) v rovnovážnom stave.

Linearita/nelinearita

Expozícia toripalimabu vyjadrená maximálnymi koncentráciami ($C_{\max}$) sa v rozsahu dávok 80 až 480 mg Q2W zvyšovala úmerne dávke. Geometrický priemer najnižších koncentrácií ($C_{\min}$) v rovnovážnom stave bol odhadnutý v populačnom FK modeli na 26,3 $\mu\text{g/ml}$ u pacientov, ktorí dostávali 240 mg každé 3 týždne. Priemerná akumulácia $C_{\min}$ v rovnovážnom stave je 2,7-násobná v porovnaní s $C_{\min}$ po prvej dávke.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Vzťahy medzi expozíciou a odozvou toripalimabu pre účinnosť sú v podstate rovnaké v rozsahu expozícií dosiahnutých v prípade nazofaryngeálneho karcinómu v skúšaní JUPITER-02 a OSCC v skúšaní JUPITER-06. Vzťahy medzi expozíciou a odozvou toripalimabu pre bezpečnosť ukázali negatívne (inverzné) vzťahy v rámci rozsahu dosiahnutých expozícií. Je to však pravdepodobne artefakt odzrkadľujúci akumuláciu toripalimabu.

Predpokladané úplné obsadenie receptora PD-1 v imunitných bunkách sa dosiahlo pri expozíciách pod priemernými minimálnymi koncentráciami po prvej dávke a v rovnovážnom stave pri dávke 240 mg Q3W.

Osobitné skupiny pacientov

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike toripalimabu na základe veku (rozsah: 19 až 85 rokov), telesnej hmotnosti (rozsah: 39 až 164 kg), pohlavia, súbežnej chemoterapie, mierneho alebo stredne závažného poškodenia funkcie obličiek, mierneho poškodenia pečene, nádorovej záťaže ani primárnej rakoviny.

Porucha funkcie obličiek

Účinok poruchy funkcie obličiek na základe odhadovaného klírensu kreatinínu na klírens a distribučný objem toripalimabu sa hodnotil v populačných farmakokinetických analýzach. Nezistili sa žiadne rozdiely v klírense ani distribučnom objeme medzi pacientmi s normálnou funkciou obličiek a miernou (CLcr 60 až 89 ml/min; n = 483) alebo stredne závažnou (CLcr 30 až 59 ml/min; n = 114) poruchou funkcie obličiek. Účinok závažnej (CLcr 15 až 29 ml/min) poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku toripalimabu sa neskúmal.

Porucha funkcie pečene

Účinky poruchy funkcie pečene na klírens a objem distribúcie toripalimabu sa hodnotili pomocou populačných farmakokinetických analýz použitím klasifikačného systému hepatálnej dysfunkcie podľa Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) amerického Národného inštitútu pre rakovinu. Nezistili sa žiadne rozdiely v klírense ani distribučnom objeme medzi pacientmi s miernou (1. stupeň, n = 166) poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín až do 1,5-násobku hornej hranice normy (ULN) alebo celkový bilirubín v medziach normy a hladina aspartáttransaminázy (AST) alebo alaníntransaminázy (ALT) > 1 a ≤ 3 ULN) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Počet pacientov so stredne závažnou (2. stupeň, n = 1; celkový bilirubín > 1,5 až 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) poruchou funkcie pečene bol obmedzený a do klinických skúšaní s toripalimabom neboli zaradení žiadni pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (3. stupeň, celkový bilirubín > 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne skúšania týkajúce sa testovania karcinogénneho či genotoxického potenciálu toripalimabu.

Reprodukčné štúdie na vyhodnotenie účinku toripalimabu na reprodukciu a vývoj plodu na zvieratách sa neuskutočnili. Ústrednou funkciou dráhy PD-1/PD-L1 je zachovať tehotenstvo udržiavaním imunitnej tolerancie matky voči plodu. V myších modeloch tehotenstva sa ukázalo, že blokáda signalizácie PD-L1 narúša toleranciu k plodu a vedie k zvýšeniu potratov plodov.

Štúdie fertility s toripalimabom sa neuskutočnili. V 4-týždňovej a 26-týždňovej toxikologickej štúdii s opakovaným podávaním u opíc cynomolgus sa nezistili žiadne nežiaduce alebo významné účinky na samčie a samičie reprodukčné orgány. Je však nepravdepodobné, že tieto zvieratá boli sexuálne dospelé.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát kyseliny citrónovej
Manitol
Polysorbát 80
Chlorid sodný
Dihydrát citrónanu sodného
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita po zriedení bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo pri teplote 20 °C až 25 °C. Pokiaľ spôsob riedenia nevylučuje riziká mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má z mikrobiologického hľadiska použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní nesie zodpovednosť používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Pokyny na podmienky uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z neutrálneho borosilikátového skla typu 1 uzavretá chlórbutylovou gumenou zátkou a utesená 20 mm vyklápacím uzáverom (z hliníka), obsahujúca 6 ml koncentráту na infúzny roztok.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava

- Vizualne skontrolujte roztok, či neobsahuje častice a nezmenil farbu. Roztok je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až slabo žltý. Ak sú viditeľné častice, injekčnú liekovku zlikvidujte.
- Pred intravenóznym podaním liek LOQTORZI rozriedte.
- Odoberte požadovaný objem LOQTORZI a pomaly vstreknite do 100 ml alebo 250 ml infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Zriedený roztok premiešajte jemným prevracaním. Roztokom netraste. Konečná koncentrácia zriedeného roztoku by mala byť medzi 1 mg/ml až 3 mg/ml.

Podanie

- Zriedený roztok podávajte intravenózne cez infúznú pumpu pomocou sterilného in-line filtra (veľkosť pórov 0,2 mikrónu alebo 0,22 mikrónu).
- Prvá infúzia: podávajte infúziu aspoň počas 60 minút.
- Nasledujúce infúzie: ak sa počas prvej infúzie nevyskytli žiadne reakcie súvisiace s infúziou, ďalšie infúzie sa môžu podávať počas 30 minút.
- Nepodávajte súbežne iné lieky tou istou intravenóznou linkou.
- Ak sa liek LOQTORZI podáva v rovnaký deň ako chemoterapia, má sa podať pred chemoterapiou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1853/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19-09-2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa liek LOQTORZI uvádza na trh, všetci zdravotnícki pracovníci, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať a používať liek LOQTORZI, mali prístup ku pohotovostnej karte pacienta.

Pohotovostná karta pacienta obsahuje tieto kľúčové informácie:

- liečba liekom LOQTORZI môže zvyšovať riziko:
 - imunitne podmienenej pneumonitídy,
 - imunitne podmienenej kolitídy,
 - imunitne podmienenej hepatitídy,
 - imunitne podmienenej nefritídy,
 - imunitne podmienených endokrinopatií,
 - imunitne podmienených kožných nežiaducich reakcií,
 - ďalších imunitne podmienených nežiaducich reakcií.
- znaky alebo príznaky bezpečnostných obáv a kedy vyhľadať pomoc poskytovateľa zdravotnej starostlivosti,
- kontaktné údaje lekára predpisujúceho liek LOQTORZI,
- dôležitosť nosenia karty pacienta pri sebe a jej predloženia pri všetkých lekárskych návštevách iným zdravotníckym pracovníkom, než je predpisujúci lekár (napr. zdravotníckym pracovníkom na pohotovosti).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

LOQTORZI 240 mg koncentrát na infúzny roztok
toripalimab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml koncentráta obsahuje 40 mg toripalimabu.
Jedna injekčná liekovka s objemom 6 ml obsahuje 240 mg toripalimabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej, manitol, polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrát citrónanu sodného, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok.

240 mg/6 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP
Čas použiteľnosti zriedeného lieku si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1853/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

LOQTORZI 240 mg koncentrát na infúzny roztok
toripalimab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP Dátum expirácie nájdete na označení obalu. Zaznamenajte dátum a čas otvorenia injekčnej liekovky na riedenie.

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

240 mg/6 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácia pre pacienta

LOQTORZI 240 mg koncentrát na infúzny roztok toripalimab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Je dôležité, aby ste počas liečby mali pri sebe pohotovostnú kartu pacienta.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je LOQTORZI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek LOQTORZI
3. Ako sa podáva liek LOQTORZI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek LOQTORZI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je LOQTORZI a na čo sa používa

LOQTORZI obsahuje liečivo toripalimab, čo je monoklonálna protilátka, typ bielkoviny určený na rozpoznanie špecifickej cieľovej látky v tele a naviazanie sa na ňu.

LOQTORZI sa používa u dospelých na liečbu:

- typu nádorového ochorenia hlavy a krku nazývaného nádorové ochorenie nosohltanu, ktoré začína v hornej časti hrdla za nosom a blízko lebečnej bázy. Používa sa, keď sa nádorové ochorenie rozšírilo do iných častí tela alebo sa vrátilo po predchádzajúcej liečbe a nie je možné odstrániť ho chirurgicky.
- typu nádorového ochorenia pažeráka nazývaného skvamocelulárny karcinóm pažeráka. Používa sa, keď sa nádorové ochorenie nie je možné odstrániť chirurgicky, vrátilo sa po predchádzajúcej liečbe alebo sa rozšírilo do iných častí tela.

LOQTORZI sa podáva v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi. Je dôležité, aby ste si prečítali aj príbalové letáky týchto liekov. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa LOQTORZI alebo týchto iných liekov, opýtajte sa svojho lekára.

Účinná látka lieku LOQTORZI, toripalimab, účinkuje tak, že sa naviaže na cieľovú bielkovinu nazývanú receptor programovanej smrti-1 (PD-1). PD-1 môže vypínať aktivitu T-buniek (typ bielych krviniek, ktoré tvoria súčasť imunitného systému, prirodzenej obrany tela), čo bráni vášmu imunitnému systému bojovať proti rakovine. Tým, že sa toripalimab naviaže na PD-1, blokuje jeho pôsobenie a zabraňuje tomu, aby vypínal vaše T-bunky. To pomáha zvýšiť ich aktivitu proti rakovine.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek LOQTORZI

Liek LOQTORZI vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na toripalimab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný liek LOQTORZI, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte autoimunitné ochorenie (ochorenie, pri ktorom telo napáda svoje vlastné bunky),
- máte problémy s pľúcami alebo dýchaním (nazývané zápal pľúc),
- vám bolo povedané, že sa vám rakovina rozšírila do mozgu,
- máte aktívnu vírusovú infekciu pečene vrátane hepatitídy B (HBV) alebo hepatitídy C (HCV),
- máte aktívnu tuberkulózu (TBC),
- máte infekciu vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) alebo syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS),
- máte poškodenú pečeň,
- máte poškodené obličky,
- ste podstúpili transplantáciu solídneho orgánu či transplantáciu kostnej drene (kmeňové bunky), pri ktorej sa použili darcovské kmeňové bunky (alogénne),
- v súčasnosti užívate lieky na potlačenie imunitného systému. Príklady môžu zahŕňať kortikosteroidy, ako je prednizón.

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov (alebo si nie ste istý/-á), porozprávajte sa so svojim lekárom skôr, ako vám podajú liek LOQTORZI.

Keď dostanete LOQTORZI, môžu sa u vás objaviť závažné vedľajšie účinky. Tieto vedľajšie účinky môžu byť život ohrozujúce a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby alebo aj po ukončení liečby. Môžete pociťovať viac než jeden vedľajší účinok súčasne.

Okamžite zavolajte alebo navštívte svojho lekára, ak máte niektorý z nasledujúcich stavov:

- zápal pľúc (pneumonitída), ktorý môže zahŕňať príznaky dýchavičnosti, bolesti na hrudníku alebo kašľa,
- zápal hrubého čreva (kolitída), ktorý môže zahŕňať príznaky hnačky alebo častejšieho vyprázdňovania ako zvyčajne, čiernu, dechtovitú, lepkavú stolicu alebo stolicu s krvou či hlienom, silnú bolesť žalúdka alebo citlivosť,
- zápal pečene (hepatitída), ktorý môže zahŕňať príznaky nevoľnosti alebo vracania, utlmený pocit hladu, bolesť na pravej strane brucha, zožltnutie kože alebo očných bielkov, tmavý moč alebo krvácanie či tvorbu modrín ľahšie ako zvyčajne,
- zápal hormonálnych žliaz (najmä štítnej žľazy, hypofýzy a nadobličiek), ktorý môže zahŕňať príznaky rýchleho srdcového tepu, chudnutie, nadmerné potenie, priberanie, vypadávanie vlasov, pocit chladu, zápchu, hlbší hlas, bolesti svalov, závraty alebo mdloby, bolesti hlavy, ktoré nemiznú alebo nezvyčajnú bolesť hlavy,
- cukrovka 1. typu vrátane diabetickej ketoacidózy (kyselina v krvi vznikajúca pri cukrovke), ktorá môže zahŕňať príznaky pocitu väčšieho hladu alebo smädu ako zvyčajne, potrebu častejšieho močenia alebo úbytok hmotnosti, pocit únavy či nevoľnosti, bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť, sladkú vôňu dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach či nezvyčajný zápach vášho moču alebo potu,
- zápal obličiek (nefritída), ktorý môže zahŕňať príznaky zmien množstva alebo farby vášho moču,
- zápal kože, ktorý môže zahŕňať príznaky vyrážky, svrbenia, pľuzgierov na koži, olupovania alebo vredov a/alebo vredov v ústach či vo výstelke nosa, hrdla alebo genitálnej oblasti,
- zápal srdcového svalu (myokarditída), ktorý môže zahŕňať príznaky dýchavičnosti, nepravidelný srdcový tep, pocit únavy alebo bolesti na hrudníku,
- zápal svalov (myozitída), ktorý môže zahŕňať príznaky svalovej bolesti alebo slabosti,
- zápal uvey, vrstvy pod bielkom oka (uveitída), ktorý môže zahŕňať zmenu zraku,
- zápal pankreasu (pankreatitída), ktorý môže zahŕňať príznaky bolesti brucha, nevoľnosť a vracanie,

- zápal močového mechúra (cystitída), ktorý môže zahŕňať príznaky bolesti pri močení a krvi v moči,
- zápal kĺbov (artritída/artralgia), ktorý môže zahŕňať príznaky bolestivých, červených alebo opuchnutých kĺbov alebo trvalé poškodenie kĺbov,
- reakcie na infúziu, ktoré môžu zahŕňať príznaky horúčky, zimnice, svrbenia alebo vyrážky, nevoľnosť a nízky krvný tlak,
- problémy v iných častiach tela (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Váš lekár vám môže podať iné lieky, aby predišiel závažnejším komplikáciám a zmiernil vaše príznaky, môže prerušiť ďalšiu dávku lieku LOQTORZI alebo ukončiť vašu liečbu liekom LOQTORZI. Je nutné poznamenať, že tieto prejavy a príznaky sú niekedy oneskorené a môžu sa objaviť týždne alebo aj mesiace po vašej poslednej dávke. Pred liečbou váš lekár skontroluje váš celkový zdravotný stav. Počas liečby vám budú robiť aj krvné testy.

Pri použití lieku LOQTORZI sa môžu vyskytnúť odmietnutie transplantovaných solídnych orgánov (ako sú transplantácie obličiek, pľúc, srdca či pečene) u pacientov, ktorí absolvovali takéto transplantácie alebo komplikácie u ľudí s transplantáciou kostnej drene (kmeňové bunky), pri ktorej sa použili darcovské kmeňové bunky (alogénne), vrátane reakcie štep proti hostiteľovi (GVHD). Tieto komplikácie môžu byť závažné a môžu viesť k smrti. Môžu sa vyskytnúť, ak ste podstúpili tento druh transplantácie v minulosti alebo ak ju podstúpite v budúcnosti. Váš lekár vás bude sledovať pre prejavy a príznaky týchto komplikácií, ktoré môžu zahŕňať kožnú vyrážku, zápal pečene, bolesť brucha alebo hnačku.

Deti a dospievajúci

LOQTORZI sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože sa neskúmal u pacientov mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a liek LOQTORZI

Povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:

- ak užívate lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém, ako sú kortikosteroidy (ako prednizón). Tieto lieky môžu ovplyvňovať účinok lieku LOQTORZI. Keď sa však liečite liekom LOQTORZI, váš lekár vám môže podať kortikosteroidy na zníženie vedľajších účinkov, ktoré môžete mať pri liečbe liekom LOQTORZI. Kortikosteroidy vám môžu byť podané aj pred podaním lieku LOQTORZI v kombinácii s chemoterapiou na predchádzanie a/alebo liečbu nevoľnosti, vracania a iných vedľajších účinkov spôsobených chemoterapiou,
- ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky. Počas liečby neužívajte žiadne iné lieky bez toho, aby ste sa najprv porozprávali so svojím lekárom.

Tehotenstvo

- Ak ste tehotná, liek LOQTORZI vám nesmie byť podaný, pokiaľ to váš lekár výslovne neodporučí.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom skôr, ako vám podajú tento liek.
- LOQTORZI môže spôsobiť škodlivé účinky alebo smrť vášho nenarodeného dieťaťa.
- Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas liečby liekom LOQTORZI a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

- Ak dojčíte, pred podaním tohto lieku sa poraďte so svojím lekárom.
- Počas liečby liekom LOQTORZI a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke nesmieste dojčiť.
- Nie je známe, či LOQTORZI prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

LOQTORZI môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, pretože pocit závratu alebo únavy sú možné vedľajšie účinky. Pokiaľ si nie ste istý, že sa cítite dobre, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje.

LOQTORZI obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Predtým, ako vám podajú LOQTORZI, sa však zmieša s roztokom, ktorý obsahuje sodík. Ak máte diétu s nízkym obsahom soli, porozprávajte sa so svojím lekárom.

3. Ako sa podáva liek LOQTORZI

LOQTORZI vám podajú v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny.

Odporúčaná dávka je 240 mg každé 3 týždne. Tú vám podá váš lekár vo forme infúzie (kvapkaním) do žily. Prvá infúzia bude trvať asi 60 minút. Tento čas sa pri nasledujúcej dávke môže znížiť na približne 30 minút.

Váš lekár rozhodne, koľko dávok budete potrebovať.

LOQTORZI sa podáva v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi. Najprv vám podajú LOQTORZI a potom ďalšie lieky.

Ak zabudnete na návštevu lekára na podanie LOQTORZI

Okamžite kontaktujte svojho lekára alebo nemocnicu, aby ste si preplánovali návštevu. Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku tohto lieku.

Ak prestanete dostávať liek LOQTORZI

Ukončenie liečby môže zastaviť účinok lieku. Neprerušujte liečbu liekom LOQTORZI, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojím lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, položte ich svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Pohotovostná karta pacienta

Dôležité informácie z tejto písomnej informácie pre používateľa nájdete na pohotovostnej karte pacienta, ktorú vám dal váš lekár. Je dôležité, aby ste túto pohotovostnú kartu pacienta mali so sebou a ukázali ju svojmu partnerovi alebo opatrovateľom.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky, ktoré môžu viesť k hospitalizácii alebo úmrtiu, sú uvedené nižšie podľa častosti výskytu.

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb):

- zápal pľúc (pneumonitída),
- zápal kože (imunitné kožné reakcie),
- zápal pečene (hepatitída),
- zápal srdcového svalu (myokarditída),
- zápal svalov (myozitída),
- zápal hrubého čreva (kolitída),
- zápal nadobličiek (nedostatočnosť nadobličiek),
- zápal obličiek (nefritída),
- znížený počet krvných doštičiek (imunitne sprostredkovaná trombocytopenia),
- zápal štítnej žľazy (hypertyreóza/tyreoiditída),
- zápal štítnej žľazy (hypotyreóza),

- zápal buniek produkujúcich inzulín (cukrovka - diabetes mellitus/hyperglykémia),
- zápal hypofýzy (hypofyzitída),
- reakcie na infúziu.

Zriedkavé (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zápal pankreasu (pankreatitída),
- zápal močového mechúra (cystitída),
- zápal kĺbov (artritída/artralgia).

Problémy v iných častiach tela/iné imunitne podmienené vedľajšie účinky (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov o toripalimabe, ale boli hlásené pri tejto skupine liekov):

- zápal mozgu (encefalitída), ktorý môže zahŕňať príznaky zmätenosti, horúčky, problémy s pamäťou alebo záchvaty,
- myastenický syndróm, stav, pri ktorom svaly ochabnú a dochádza k rýchlej únave svalov,
- zápal nervov vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu: príznaky môžu zahŕňať slabosť svalov rúk a nôh alebo tvárových svalov, dvojité videnie a mravčenie v rukách a nohách,
- rabdomyolýza, príznaky môžu zahŕňať stuhnutosť svalov a kĺbov, svalové kŕče,
- odmietnutie transplantovaného orgánu,
- zápal uvey (uveitída).

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z týchto závažných vedľajších účinkov, okamžite vyhľadajte urgentnú lekársku starostlivosť alebo kontaktujte svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené v klinických skúšaníach s toripalimabom:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- znížená chuť do jedla,
- strata hmotnosti,
- únava (pocit únavy),
- pyrexia (horúčka),
- kašeľ,
- bolesť brucha,
- bolesť,
- nevoľnosť (pocit nevoľnosti),
- vracanie,
- hnačka/kolitída (zápal hrubého čreva),
- zápcha,
- neuropatia (poškodenie nervov),
- anémia (nízka hladina červených krviniek),
- trombocytopénia (nízke hladiny krvných doštičiek, zložiek, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi),
- leukopénia (nízky počet bielych krviniek),
- neutropénia (nízke hladiny neutrofilov, typu bielych krviniek),
- infekcia horných dýchacích ciest (infekcia nosa a hrdla),
- hyponatriémia (nízke hladiny sodíka v krvi),
- hypoproteinémia (nízke hladiny bielkovín v krvi),
- hypokaliémia (nízke hladiny draslíka v krvi, ktoré môžu spôsobiť slabosť, svalové kŕče, mravčenie a poruchy srdcového rytmu),
- hyperglykémia (vysoké hladiny glukózy v krvi)
- hyperurikémia (vysoké hladiny kyseliny močovej, vedľajšieho produktu metabolizmu, v krvi),
- hyperbilirubinémia (vysoké hladiny bilirubínu, produktu rozpadu červených krviniek, v krvi, ktorý môže spôsobiť zožltnutie kože a očí),
- proteinúria (nadbytok bielkovín v moči),
- hematúria (krv v moči),

- vyrážka vrátane zápalu kože, svrbenie, pľuzgiere na koži, olupovanie alebo vredy, kožný problém podobný akné,
- pruritus (svrbenie),
- bolesť,
- bolesť svalov a kostí,
- hypotyreóza (nedostatočná činnosť štítnej žľazy s únavou, prírastkom hmotnosti a zmenami na koži a vo vlasoch),
- arytmia (nezvyčajný alebo nepravidelný srdcový tep),
- nezvyčajné výsledky testov funkcie pečene,
- nezvyčajné výsledky testov funkcie štítnej žľazy,
- nezvyčajné výsledky testov hladín lipidov v krvi,
- nezvyčajné výsledky testov na vyšetrenie moču.

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb):

- vracanie; nadúvanie a rozťahnuté brucho; reflux (návrat) kyseliny; krv v stolici,
- zníženie prietoku obsahu čriev alebo oklúzia (uzavretie) čriev,
- vredy alebo pocit pálenia v ústach, na dŕasnách, v hrdle alebo pažeráku, sucho v ústach, bolesť zubov,
- zvýšená činnosť štítnej žľazy,
- zimnica, ochorenie podobné chrípke,
- bolesť (v svaloch, kostiach, lymfatických uzlinách, hrudníku),
- očná porucha (suché oko alebo svrbenie oka, šedý zákal),
- poškodenie obličiek,
- dýchavičnosť; zápal pľúc, tekutina okolo pľúc; krvácanie z nosa, vykašliavanie krvi, upchatie alebo podráždenie horných dýchacích ciest,
- zníženie počtu krvných doštičiek (ľahšia tvorba modrín alebo vznik krvácania),
- problémy so spánkom; zmeny nálady,
- potenie v noci; zvýšené potenie,
- zápal nervov spôsobujúci necitlivosť, slabosť, brnenie alebo pálivú bolesť, bolesť hlavy, závraty,
- infekcia pľúc, infekcia močových ciest, infekcia, infekcie uší, plesňová infekcia úst, infekcia herpes vírusom,
- zmena zafarbenia pokožky v škvrnách (vrátane straty pigmentácie, vitiligo), vypadávanie vlasov, suchá koža, zmeny farby vlasov, zvýšená citlivosť na slnečné žiarenie, olupovanie kože alebo vredy,
- svalová slabosť,
- zápal pečene,
- vysoký alebo nízky krvný tlak, krvné zrazeniny, nádorová bolesť,
- porucha ucha, bolesť ucha, zvonenie, strata sluchu, rozmazané videnie,
- infekcia pľúc, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest.

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb):

- zápal žalúdka,
- zápal pankreasu,
- cukrovka 1. typu vrátane diabetickej ketoacidózy,
- svalová bolesť,
- teplotná neznášanlivosť, smäd,
- ťažkosti s dýchaním, sipot, chrapot,
- upchatie dutín, abnormálny zvuk pri hovorení,
- reakcie súvisiace s infúziou lieku,
- zmena vnímania chuti, ospalosť, porucha reči,
- zápal spojoviek, zápal dŕasien, infekcie kože a podkožného tkaniva,
- zápal kĺbov, vysunutá medzistavcová platnička, svalové kŕče,
- bolesť pečene, zápal žľaz

- znížená tvorba hormónov produkovaných nadobličkami, zápal hypofýzy,
- žľazy umiestnenej v spodnej časti mozgu, zápal štítnej žľazy,
- hromadenie tekutiny okolo srdca, zápal srdcového svalu; poškodenie srdcového svalu,
- krvácanie z nádoru, prasknutie nádoru,
- opuch pohlavných orgánov, opuch mieška,
- zápal oka (ktorý spôsobuje bolesť a začervenanie oka), problémy s koordinovaným pohybom oka; opuch zrakového nervu,
- alergická reakcia.

Zriedkavé (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 osôb):

- plyn v črevnej stene, strata citlivosti v ústach, opuchnutý jazyk alebo zmena jeho zafarbenia,
- zápal obalov, ktoré pokrývajú pľúca, zvýšené množstvo slín,
- zhrubnutie hlasiviek,
- divertikulitída,
- zápal kože (zhrubnutie, niekedy šupinatý výrastok kože, dlhodobé svrbenie alebo šupinatenie, bolesť kože),
- zápal svalov, ktorý môže zahŕňať svalovú bolesť alebo slabosť (myozitída) a môže byť spojený s vyrážkou (dermatomyozitída),
- zápal podkožného tuku, modriny na koži,
- nadmerne aktívna prištítna žľaza, znížená činnosť hypofýzy,
- ochrnutie končatín, porucha pozornosti,
- vydutina v aorte,
- abnormálna menštruácia,
- vaginálny výtok alebo svrbenie či bolesť kože na vonkajšej strane vagíny,
- strata sluchu, strata pocitu rovnováhy,
- opuch, svrbenie očného viečka, ďalekozrakosť,
- infekcia.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

Zmeny vo výsledkoch testov

LOQTORZI osamote alebo v kombinácii môže spôsobiť zmeny vo výsledkoch testov, ktoré vykoná váš lekár. Tie zahŕňajú:

- nezvyčajné výsledky pečeňových testov (vrátane zvýšeného množstva pečeňových enzýmov aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy, gama-glutamyltransferázy alebo alkalické fosfatázy v krvi),
- nezvyčajné výsledky testov funkcie obličiek (zvýšené množstvo kreatinínu alebo iných odpadových produktov, kyseliny močovej, močoviny v krvi; zvýšenie počtu buniek alebo množstva bielkovín v moči, nezvyčajné množstvo odpadových produktov v moči),
- zvýšená hladina enzýmu, ktorý rozkladá tuky a enzýmu, ktorý rozkladá škrob,
- znížené množstvo draslíka, vápnika, sodíka, horčíka, chloridov, fosfátov a bielkovín v krvi,
- zvýšené množstvo vápnika, draslíka, horčíka, sodíka alebo fosfátu v krvi,
- zvýšená hladina svalových enzýmov v krvi,
- nezvyčajné výsledky testov funkcie štítnej žľazy, pozitívne protilátky proti štítnej žľaze, nárast telesnej hmotnosti,
- nezvyčajné hladiny lipidov a bielkovín v krvi,
- zmeny acidobázickej rovnováhy v krvi,
- znížené množstvo viac ako jedného typu krviniek (biele krvinky, červené krvinky, krvné doštičky),
- zvýšené množstvo bielych krviniek, neutrofilov, nezvyčajné množstvo eozinofilov, zvýšené množstvo krvných doštičiek,
- zvýšenie alebo zníženie hladiny hormónov endokrinných žliaz v krvi,
- abnormálny test srdca.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku

5. Ako uchovávať liek LOQTORZI

LOQTORZI vám podajú v nemocnici alebo na klinike a za jeho uchovávanie budú zodpovední zdravotnícki pracovníci.

Ak dostanete balenie lieku LOQTORZI, uchovávať ho nasledovne:

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí,
- nepoužívať tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku injekčnej liekovky. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci,
- uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.
- ak sa zriedený roztok nepoužije ihneď, môže sa uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) až 8 hodín alebo pri teplote 2 °C až 8 °C až 24 hodín od okamihu zriedenia do konca podania,
- nepoužívať, ak tento liek obsahuje viditeľné častice,
- neskladujte nepoužitý liek na opätovné použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje liek LOQTORZI

- Liečivom je toripalimab.

Jedna 6 ml injekčná liekovka koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 240 mg toripalimabu.

Každý ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 40 mg toripalimabu.

- Ďalšie pomocné látky sú monohydrát kyseliny citrónovej, manitol, polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrát citrónanu sodného (časť 2, „LOQTORZI obsahuje sodík“) a voda na injekcie.

Ako vyzerá liek LOQTORZI a obsah balenia

LOQTORZI sa dodáva ako číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý roztok v podstate bez viditeľných častíc.

Je dostupný v baleniach obsahujúcich jednu sklenenú injekčnú liekovku, ktorá obsahuje 6 ml koncentrátu na infúzny roztok.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúce informácie sú určené len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava

- Vizualne skontrolujte roztok, či neobsahuje častice a nezmenil farbu. Roztok je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až slabo žltý. Ak sú viditeľné častice, injekčnú liekovku zlikvidujte.
- Pred intravenóznym podaním liek LOQTORZI rozried'te.
- Odoberte požadovaný objem LOQTORZI a pomaly vstreknite do 100 ml alebo 250 ml infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Zriedený roztok premiešajte jemným prevracaním. Roztokom netraste. Konečná koncentrácia zriedeného roztoku by mala byť medzi 1 mg/ml až 3 mg/ml.

Podanie

- Zriedený roztok podávajte intravenózne cez infúznou pumpu pomocou sterilného in-line filtra (veľkosť pórov 0,2 mikrónu alebo 0,22 mikrónu).
- Prvá infúzia: podávajte infúziu aspoň počas 60 minút.
- Nasledujúce infúzie: ak sa počas prvej infúzie nevyskytli žiadne reakcie súvisiace s infúziou, ďalšie infúzie sa môžu podávať počas 30 minút.
- Nepodávajte súbežne iné lieky tou istou intravenóznou linkou.
- Ak sa liek LOQTORZI podáva v rovnaký deň ako chemoterapia, má sa podať pred chemoterapiou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.