

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 za informacije o tem, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

LOQTORZI 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 240 mg toripalimaba.

Vsak ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 40 mg toripalimaba.

Toripalimab je humanizirano monoklonsko protitelo (mAb) imunoglobulina G4 (IgG4), pridobljeno z rekombinantno DNA tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 6-ml viala vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija in 0,2 mg polisorbata 80.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina, v bistvu brez vidnih delcev. Vrednost pH koncentrata za raztopino je od 5,5 do 6,5 in osmolalnost je 260-340 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo LOQTORZI je v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom indicirano za začetno zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim, kirurško ali radioterapevtsko neozdravljivim ali metastatskim karcinomom nazofarinksa.

Zdravilo LOQTORZI je v kombinaciji s cisplatinom in paklitakselom indicirano za začetno zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim napredovalim, ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati zdravniki specialisti, izkušeni na področju zdravljenja raka.

Odmerjanje

Priporočen režim odmerjanja zdravila LOQTORZI je 240 mg vsake 3 tedne (enkrat na 3 tedne) v obliki intravenske infuzije v trajanju več kot 60 minut za prvo infuzijo. Če med prvim infundiranjem ni prišlo do večjih reakcij, povezanih z infuzijo, se lahko naslednje infuzije dajejo 30 minut.

Zdravljenje naj se nadaljuje do napredovanja bolezni ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost ali do največ 24 mesecev.

Spremembe odmerka

Priporočene spremembe odmerka pri pojavu neželenih učinkov so navedene v preglednici 1.

Oglejte si povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) drugih izdelkov, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom LOQTORZI.

Preglednica 1: Priporočene prilagoditve odmerka LOQTORZI

Neželeni učinki	Resnost ¹	Prilagoditev odmerka
Imunsko pogojeni neželeni učinki		
Pnevmonitis	2. stopnja	Odložite uporabo odmerka. ²
	3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati.
Diareja/kolitis	2. ali 3. stopnja	Odložite uporabo odmerka. ²
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati.
Hepatitis	Zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST)/ zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) na več kot 3-kratno in do 5-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZNM) ali Celokupni bilirubin se poveča na več kot 1,5-kratno do 3-kratno ZNM	Odložite uporabo odmerka. ²
	AST ali ALT se poveča na več kot 5-kratno ZNM ali Celokupni bilirubin se poveča na več kot 3-kratno ZNM	Trajno prenehajte uporabljati.
Endokrinopatije	2.–4. stopnja, nadledvična insuficienca ali hipofizitis	Odložite uporabo odmerka, dokler bolnik na hormonskem nadomestnem zdravljenju ² ni klinično stabilen.
	3. ali 4. stopnja, hipertiroidizem ali tiroiditis	Odložite uporabo odmerka. Znova začnite pri klinični stabilnosti ob ustrezni medicinski oskrbi.
	3.–4. stopnja, sladkorna bolezen	Odložite uporabo odmerka. Znova začnite pri klinični stabilnosti ob antihiperglikemični (inzulinski) terapiji.
	1.–4. stopnja, hipotiroidizem	Obvladovanje s hormonskim nadomestnim zdravljenjem brez prekinitve zdravljenja s toripalimabom.
Nefritis z ledvično disfunkcijo	2.–3. stopnja, zvišane vrednosti kreatinina v krvi	Odložite uporabo odmerka. ²

Neželeni učinki	Resnost ¹	Prilagoditev odmerka
Imunsko pogojeni neželeni učinki		
	4. stopnja, zvišane vrednosti kreatinina v krvi	Trajno prenehajte uporabljati.
Eksfoliativna dermatološka stanja	Sum na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ali reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)	Odložite uporabo odmerka. ²
	Potrjeni SJS, TEN ali DRESS	Trajno prenehajte uporabljati.
Miokarditis	2., 3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati.
Miozitis	2.–3. stopnja	Odložite uporabo odmerka ali trajno prenehajte uporabljati, odvisno od stopnje resnosti. ²
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati.
Drugi neželeni učinki (ki med drugim brez omejitev vključujejo nevrološko toksičnost, pankreatitis, iritis, uveitis, imunsko pogojen cistitis in imunsko pogojen vnetni artritis)	2.–3. stopnja	Odložite uporabo odmerka ali trajno prenehajte uporabljati, odvisno od tipa in od stopnje resnosti. ²
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati.
Z infundiranjem povezane reakcije		
Z infundiranjem povezane reakcije	1. ali 2. stopnja	Prekinitev ali upočasnitev hitrosti infundiranja.
	3. ali 4. stopnja	Ustavite infundiranje. Trajno prenehajte uporabljati.

¹ Stopnja neželenih učinkov je ocenjena po merilih CTCAE (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI – National Cancer Institute), verzija 5.0.

² Nadaljujte zdravljenje z zdravilom LOQTORZI pri bolnikih, pri katerih se je stanje po postopnem zmanjševanju odmerka kortikosteroidov izboljšalo na stopnjo 0–1. Trajno prenehajte uporabljati, če v 12 tednih od začetka zdravljenja s steroidi ni prišlo do 1. stopnje ali če v 12 tednih od začetka zdravljenja s steroidi ni mogoče zmanjšati prednizona na 10 mg na dan ali manj (ali ekvivalentno) ali če pri endokrinopatijah ni mogoče klinično stabilizirati hormonskega nadomestnega zdravljenja.

Kartica za bolnika

Vsi, ki predpisujejo LOQTORZI morajo bolnike seznaniti s kartico za bolnike, na kateri je pojasnjeno, kaj naj storijo, če se pri njih pojavi kateri koli simptom imunsko pogojenih neželenih učinkov. Zdravnik bo vsakemu bolniku izročil kartico za bolnika.

Posebne skupine bolnikov

Starejša populacija

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, prilagoditev odmerka ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni dovolj podatkov za priporočila glede odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni priporočljiva prilagoditev odmerka. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni dovolj podatkov za priporočila glede odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila LOQTORZI pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo LOQTORZI je namenjeno samo za intravensko uporabo in ga je treba dajati z infuzijo. Prvo infuzijo je treba dajati 60 minut prek infuzijske črpalke skozi linijski filter (velikost por 0,2 mikrona ali 0,22 mikrona). Če med prvo infuzijo ni prišlo do reakcij, povezanih z infundiranjem, se lahko naslednje infuzije dajejo v 30 minutah.

Po isti infuzijski liniji sočasno ni dovoljeno dajati drugih zdravil.

Kadar se zdravilo LOQTORZI daje na isti dan kot kemoterapijo, ga je treba dati pred kemoterapijo.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Imunsko pogojeni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki se zdravijo s protitelesi, ki blokirajo pot (PD-1/PD-L1) beljakovine-1 programirane celične smrti/liganda 1 programirane smrti, vključno s toripalimabom, se lahko pojavijo imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so lahko hudi ali s smrtnim izidom. Čeprav se imunsko pogojeni neželeni učinki po navadi pojavijo med zdravljenjem s protitelesi, ki blokirajo PD-1/PD-L1, se lahko simptomi pojavijo tudi po prenehanju zdravljenja. Imunsko pogojeni neželeni učinki se lahko pojavijo v katerem koli organu ali tkivu in lahko hkrati prizadenejo več kot en organski sistem. Seznam pomembnih imunsko pogojenih neželenih učinkov v tem poglavju ne vključuje vseh možnih hudih in smrtnih imunsko pogojenih neželenih učinkov.

Zgodnja prepoznavna in obravnava imunsko pogojenih neželenih učinkov je ključna za varno uporabo protiteles, ki blokirajo PD-1/PD-L1. Bolnike je treba pozorno spremljati glede simptomov in znakov imunsko pogojenih neželenih učinkov. Izhodiščno in redno med zdravljenjem je treba izvajati hematološke in biokemične preiskave, vključno s preiskavami jetrnih encimov, kreatinina in ščitnice. V primerih suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba uvesti ustrezne preiskave, da se izključijo druge etiologije, vključno z okužbo. Zdravljenje je treba začeti nemudoma in se po potrebi tudi posvetovati s specialisti.

Zdravljenje s toripalimabom je treba zadržati ali trajno prenehati uporabljati, odvisno od vrste in resnosti neželenega učinka (glejte poglavje 4.2). Če je treba zdravljenje s toripalimabom zadržati ali trajno prenehati uporabljati, uvedite zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi (1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalentno) do izboljšanja na 1. stopnjo ali manj. Če sumite na miokarditis, uvedite visoke odmerke steroidov (npr. metilprednizolon 1 g/dan intravensko 3–5 dni). Po izboljšanju na 1. stopnjo ali manj začnite zmanjševati odmerke kortikosteroidov. Pri bolnikih, pri katerih imunsko pogojenih neželenih učinkov ni mogoče obvladati s kortikosteroidi, razmislite o uporabi drugih sistemskih imunosupresivov. Po potrebi je treba uvesti hormonsko nadomestno zdravljenje endokrinopatij.

Zdravljenje s toripalimabom se lahko ponovno začne v 12 tednih po zadnjem odmerku toripalimaba, če pride do izboljšanja na ≤ 1 . stopnjo in se odmerek kortikosteroida zmanjša na ≤ 10 mg prednizona ali enakovredno količino na dan.

Zdravljenje s toripalimabom je treba trajno prekiniti v primeru kakršnega koli imunsko pogojenega neželenega učinka 3. stopnje, ki se ponovi, in v primeru kakršnega koli imunsko pogojenega toksičnega neželenega učinka 4. stopnje; izjema so endokrinopatije, obvladane z nadomestnimi hormoni (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Smernice za obvladovanje neželenih učinkov toksičnosti, ki ne zahtevajo nujno sistemskih steroidov (npr. endokrinopatije in kožne reakcije), so opisane spodaj.

Podatki iz opazovalnih študij nakazujejo, da je pri bolnikih s predhodno obstoječo avtoimunsko boleznijo tveganje za imunsko pogojene neželene učinke po zdravljenju z zaviralcem imunskih kontrolnih točk lahko povečano v primerjavi s tveganjem pri bolnikih brez predhodno obstoječe avtoimunske bolezni. Poleg tega so bili zagoni osnovne avtoimunske bolezni pogosti, vendar večinoma blagi in obvladljivi.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Toripalimab lahko povzroči imunsko pogojen pnevmonitis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov pnevmonitisa. Sum na pnevmonitis je treba potrditi z radiografskim slikanjem in izključiti je treba druge vzroke. Bolnike je treba zdraviti s prilagoditvijo zdravljenja s toripalimabom in kortikosteroidi v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.2 in navodila za zdravljenje s kortikosteroidi v poglavju 4.4 zgoraj).

Imunsko pogojeni kolitis

Toripalimab lahko povzroči imunsko pogojeni kolitis, ki ga lahko spremlja diareja (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov kolitisa ter jih zdraviti s prilagoditvijo zdravljenja s toripalimabom, uporabo zdravil proti driski in kortikosteroidi, v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.2 in navodila za zdravljenje s kortikosteroidi v poglavju 4.4 zgoraj). V primerih kolitisa, ki se ne odziva na zdravljenje s kortikosteroidi, razmislite o ponovitvi infekcijske preiskave, da izključite alternativne etiologije. Pri bolnikih, ki prejemajo druga blokirajoča protitelesa PD-1/PD-L1, ki imajo imunsko pogojeni kolitis, ki se ne odziva na zdravljenje s kortikosteroidi, so poročali o okužbi/reaktivaciji citomegalovirusa (CMV).

Hepatotoksičnost in imunsko pogojen hepatitis

Toripalimab lahko povzroči imunsko pogojen hepatitis (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba redno in po potrebi spremljati spremembe v delovanju jeter v skladu s klinično oceno. Bolnike je treba zdraviti s prilagoditvijo zdravljenja s toripalimabom (glejte poglavje 4.2) in kortikosteroidi v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte navodila za zdravljenje s kortikosteroidi v poglavju 4.4 zgoraj).

Imunsko pogojene endokrinopatije

Adrenokortikalna insuficienca

Toripalimab lahko povzroči primarno ali sekundarno adrenokortikalno insuficienco (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov adrenokortikalne insuficience. Pri adrenokortikalni insuficienci 2.–4. stopnje je treba zadržati uporabo toripalimaba, dokler bolnik ni klinično stabilen na fiziološkem hormonskem nadomestnem zdravljenju (glejte poglavje 4.2).

Hipofizitis

Toripalimab lahko povzroči imunsko pogojen hipofizitis (glejte poglavje 4.8). Hipofizitis se lahko pokaže z akutnimi simptomi, povezanimi z efekti mase, kot so glavobol, fotofobija ali izpad vidnega polja. Hipofizitis lahko povzroči hipopituitarizem. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hipofizitisa. Pri hipofizitisu 2.–4. stopnje je treba zadržati uporabo toripalimaba, dokler bolnik ni klinično stabilen na fiziološkem hormonskem nadomestnem zdravljenju (glejte poglavje 4.2).

Motnje delovanja ščitnice

Toripalimab lahko povzroči imunsko pogojene motnje ščitnice (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov motenj delovanja ščitnice pred začetkom zdravljenja in redno med njim ter po potrebi na podlagi klinične ocene.

Hipotiroidizem se lahko zdravi z nadomestnim zdravljenjem brez prekinitve zdravljenja s toripalimabom in brez kortikosteroidov (glejte poglavje 4.2). Tiroiditis se lahko pojavi s sočasno motnjo delovanja ščitnice ali brez nje. Tiroiditis in hipertiroidizem se lahko zdravita simptomatsko, kar lahko vključuje supresijo ščitnice in/ali zdravljenje s kortikosteroidi pri akutnem tiroiditisu. Pri tiroiditisu 3. stopnje ali hipertiroidizmu je treba zadržati uporabo toripalimaba, dokler ga ne obvladamo z zdravili in je bolnik klinično stabilen. Bolnike je treba spremljati glede hipotiroidizma, ki lahko sledi hipertiroidizmu ali tiroiditisu. Spremljati je treba delovanje ščitnice in raven hormonov, da se zagotovi ustrezno nadomeščanje hormonov.

Sladkorna bolezen tipa 1, ki se lahko kaže z diabetično ketoacidozo

Toripalimab lahko povzroči imunsko pogojeno sladkorno bolezen tipa I (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede hiperglikemije ali drugih znakov in simptomov sladkorne bolezni. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa I je treba po kliničnih indikacijah začeti zdravljenje z inzulinom, pri bolnikih s hiperglikemijo ≥ 3 . stopnje pa je treba uporabo toripalimaba zadržati. Zdravljenje s toripalimabom se lahko nadaljuje, ko je sladkorna bolezen pod nadzorom z zdravili, vključno z zdravljenjem z inzulinom, in je bolnik klinično stabilen (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni nefritis

Toripalimab lahko povzroči imunsko pogojen nefritis (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba spremljati spremembe delovanja ledvic in izključiti druge vzroke za motnje ledvične funkcije. Zdravljenje s toripalimabom je treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2) in v skladu s kliničnimi indikacijami uvesti kortikosteroide (glejte navodila za zdravljenje s kortikosteroidi v poglavju 4.4 zgoraj).

Imunsko pogojene neželene kožne reakcije

Toripalimab lahko povzroči imunsko pogojen izpuščaj ali dermatitis (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki prejemajo blokado PD-1/PD-L1, so poročali o eksfoliativnem dermatitisu, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, izpuščajem z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ter toksično epidermalno nekrolizo.

Bolnike je treba spremljati glede neželenih učinkov na koži in jih zdraviti s prilagoditvami zdravljenja s toripalimabom (glejte poglavje 4.2) in kortikosteroidi v skladu s klinično indikacijo (glejte navodila za zdravljenje s kortikosteroidi v poglavju 4.4 zgoraj).

Imunsko pogojeni miokarditis

Toripalimab lahko povzroči imunsko pogojen miokarditis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov miokarditisa. Ob sumu na miokarditis je treba nemudoma začeti jemati visoke odmerke steroidov in se nemudoma posvetovati s kardiologom ter opraviti diagnostični pregled v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Bolnike je treba zdraviti s prilagoditvami zdravljenja s toripalimabom (glejte poglavje 4.2) in kortikosteroidi v skladu s klinično indikacijo (glejte navodila za zdravljenje s kortikosteroidi v poglavju 4.4 zgoraj). Če se stanje v 48 urah po začetku zdravljenja s kortikosteroidi ne izboljša, razmislite o dodajanju imunosupresivov.

Imunsko pogojeni miozitis

Toripalimab lahko povzroči imunsko pogojen miozitis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov miozitisa. Pri sumu na miozitis spremljajte S-aldolazo in kreatin kinazo ter razmislite o diagnostičnem pregledu v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami. Bolnike je treba zdraviti s prilagoditvami zdravljenja s toripalimabom (glejte poglavje 4.2) in kortikosteroidi v skladu s klinično indikacijo (glejte navodila za zdravljenje s kortikosteroidi v poglavju 4.4 zgoraj).

Druge imunsko pogojene neželene reakcije

Glede na mehanizem delovanja toripalimaba se lahko pojavijo drugi možni imunsko pogojeni neželeni učinki, tudi potencialno resni dogodki (npr. encefalitis, demielinizirajoča nevropatija [vključno z Guillain-Barréjevim sindromom], miastenjski sindrom, sarkoidoza, vaskulitis, rabdomioliza). Med klinično pomembnimi imunsko pogojenimi neželenimi učinki, o katerih so v kliničnih preskušanjih poročali pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli terapijo z toripalimabom, so pankreatitis, iritis, uveitis, imunsko pogojen vnetni artritis in imunsko pogojen cistitis. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov imunsko pogojenih neželenih učinkov ter jih zdraviti s prilagoditvami zdravljenja s toripalimabom (glejte poglavje 4.2) in kortikosteroidi v skladu s klinično indikacijo (glejte navodila za zdravljenje s kortikosteroidi v poglavju 4.4 zgoraj).

S presaditvijo povezani neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci PD-1, so po prihodu zdravila na trg poročali o zavrnitvi presajenih solidnih organov. Zdravljenje s toripalimabom lahko pri prejemnikih presajenih solidnih organov poveča tveganje za zavrnitev. Pri teh bolnikih je treba korist zdravljenja s toripalimabom pretehtati v primerjavi s tveganjem za morebitno zavrnitev organa.

Pri bolnikih, ki so prejeli alogensko presaditev hematopoetskih matičnih celic (PHMC) pred ali po zdravljenju s protitelesi, ki blokirajo PD-1/PD-L1, se lahko pojavijo smrtni in drugi resni zapleti. S presaditvijo povezani zapleti obsegajo hiperakutno reakcijo presadka proti gostitelju (GvHD), akutno GvHD, kronično GvHD, jetno venookluzivno bolezen po manj intenzivni pripravi in ter febrilni sindrom, ki potrebuje zdravljenje s steroidi brez ugotovljenega infekcijskega vzroka. Ti zapleti se lahko pojavijo kljub interventnemu zdravljenju med blokado PD-1/PD-L1 in alogensko PHMC. Pozorno spremljajte bolnike glede zapletov, povezanih s presaditvijo, in nemudoma ukrepajte. Pretehtati je treba korist in tveganje zdravljenja s protitelesi, ki blokirajo PD-1/PD-L1, pred ali po alogenski PHMC.

Z infundiranjem povezane reakcije

Toripalimab lahko povzroči hude in potencialno življenjsko nevarne reakcije, povezane z infundiranjem (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov z infundiranjem povezanih reakcij. Bolnike je treba zdraviti s prilagoditvijo zdravljenja s toripalimabom in podpornim zdravljenjem, v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z infundiranjem povezanimi reakcijami, pretehtajte o premedikaciji z antipiretiki in antihistaminiki, da se zmanjša tveganje za poznejše reakcije na infundiranje.

Bolniki, ki niso bili vključeni v klinične študije

V klinično študijo toripalimaba niso bili vključeni bolniki z naslednjimi stanji: bolniki z aktivnimi okužbami (aktivna tuberkuloza ali hepatitis B ali hepatitis C ali okužba s HIV), bolniki s poslabšanjem imunske odzivnosti (sistemske kortikosteroidi > 10 mg na dan ekvivalenta prednizona v dveh tednih pred randomizacijo), aktivne sistemske avtoimunske bolezni (razen nadzorovane hipotiroze ali sladkorne bolezni), aktivne ali neobvladane metastaze v osrednjem živčevju, izhodiščnim stanjem zmogljivosti (PS – Performance Score) po ECOG (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 ali anamnezo intersticijske bolezni pljuč. Podatkov o bolnikih s hudo ledvično ali zmerno do hudo okvaro jeter je malo (glejte poglavje 5.2).

Na podlagi maloštevilnih podatkov, je treba toripalimab pri teh skupinah uporabljati previdno, po skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji za bolnika.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 1,2 mg polisorbata 80 v vsaki 6-ml viali, kar je enako 0,2 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ker se toripalimab iz obtoka izloča s katabolizmom, ni pričakovati presnovnih interakcij med zdravili. Toripalimab ni substrat za citokrom P450 ali aktivne prenašalce učinkovin. Toripalimab ni citokin in ni verjetno, da bi bil modulator citokinov. Poleg tega ni pričakovati farmakokinetičnega (PK) medsebojnega delovanja toripalimaba z aktivnimi malomolekulskimi učinkovinami. Ni dokazov o medsebojnem delovanju zaradi nespecifičnega očistka lizosomske razgradnje za protitelesa.

Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred začetkom zdravljenja s toripalimabom se je treba izogibati, saj lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost toripalimaba. Po začetku zdravljenja s toripalimabom se lahko za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov uporabljajo sistemski kortikosteroidi ali drugi imunosupresivi (glejte poglavje 4.4). Kortikosteroidi se lahko uporabljajo tudi kot premedikacija, kadar se toripalimab uporablja v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetična profilaksa in/ali za lajšanje neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s toripalimabom in še 4 mesece po zadnjem odmerku toripalimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi toripalimaba pri nosečnicah ni. Študije na živalih s toripalimabom niso izvedli, vendar so študije na živalih pokazale, da lahko zaviranje poti PD-1/PD-L1 poveča tveganje za imunsko povezano zavrnitev razvijajočega se ploda in posledično povzroči smrt ploda (glejte poglavje 5.3). Znano je, da humani imunoglobulini G4 (IgG4) prehajajo skozi placentalno pregrado; zato obstaja možnost prenosa toripalimaba od matere v razvijajoči se plod. Zdravila toripalimab ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri tistih ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če klinična korist odtehta morebitno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se toripalimab pri človeku izloča v materino mleko. Znano je, da se protitelesa (vključno z IgG4) pri človeku izločajo v materino mleko; tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s toripalimabom, pri čemer je treba upoštevati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Če se ženska odloči za zdravljenje s toripalimabom, jo je treba poučiti, da med zdravljenjem s toripalimabom in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku toripalimaba ne sme dojiti.

Plodnost

Študij podatkov o možnih učinkih toripalimaba na plodnost ni (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo toripalimab ima manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so po uporabi toripalimaba poročali o omotici in utrujenosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Toripalimab v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje platino (glejte poglavje 4.2)

Varnost toripalimaba v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje platino, je bila ocenjena pri 403 bolnikih s karcinomom nazofarinksa (NPC) ali ploščatoceličnim karcinomom požiralnika (OSCC), ki so v študijah JUPITER-02 ali JUPITER-06 prejeli 240 mg toripalimaba vsake 3 tedne. Mediana trajanja zdravljenja teh bolnikov je bila 6,5 meseca (razpon od 1 dneva do 2,1 leta). Pogostosti, vključene v nadaljevanju in v preglednici 2, temeljijo na vseh sporočenih neželenih učinkih zdravila, ne glede na oceno vzročnosti, ki jo je podal preiskovalec. Pri tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki: anemija (44,9%), levkopenija (41,7%), nevtropenija (39,0%), trombocitopenija (30,3%), slabost (29,8%), bruhanje (27,3%), zmanjšan apetit (23,8%), izpuščaj (23,8%), utrujenost (23,6 %), nenormalni testi delovanja jeter (22,3 %), hipotiroidizem (18,4 %), zaprtje (16,6 %), nevropatija (15,1 %), kolitis (14,1 %), pireksija (13,6 %), kašelj (11,4 %), pruritus (11,4 %), zmanjšanje očistka kreatinina v ledvicah (11,2 %) in hiponatremija (10,2 %). Incidenca neželenih učinkov 3.– 5. stopnje pri bolnikih z NPC je bila 81,5 % pri kombiniranem zdravljenju s toripalimabom in 83,9 % za samo kemoterapijo, pri bolnikih z OSCC pa 24,9 % za kombinirano zdravljenje s toripalimabom in 13,6 % za samo kemoterapijo.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah toripalimaba kot monoterapije ali v kombinaciji s kemoterapijo, so navedeni v preglednici 2. Neželeni učinki so prikazani po razredih organskih sistemov in pogostosti. Pogostosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostosti so neželeni učinki prikazani po vrstnem redu padanja resnosti.

V preglednico 2 so vključeni samo z zdravili povezani neželeni učinki. Pogostost neželenih učinkov iz kliničnih študij temelji na pogostosti neželenih dogodkov zaradi vseh vzrokov, pri čemer ima lahko del dogodkov za neželene učinke druge vzroke, ne le zdravilo, na primer bolezen, druga zdravila ali nepovezane vzroke. Neželeni učinki so poročani v kliničnih študijah po razredih sistemskih organov in pogostosti.

Podatki o varnosti temeljijo na 1514 bolnikih, ki so bili izpostavljeni toripalimabu (od tega je bilo 1100 bolnikov izpostavljenih monoterapiji s toripalimabom, 514 bolnikov pa kombiniranemu zdravljenju s kemoterapijo), s povprečnim trajanjem izpostavljenosti toripalimabu (razpon od 0,03 meseca do 35,9 meseca) 7 mesecev in medianim trajanjem izpostavljenosti 3,7 meseca (interkvartilni razpon 8,7 meseca) v 15 kliničnih študijah 1., 2. ali 3. faze. Za informacije o demografskih in osnovnih značilnostih udeležencev v glavnih kliničnih študijah glejte poglavje 5.1.

Kadar se toripalimab daje v kombinaciji s kemoterapijo, pred začetkom zdravljenja preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezne sestavine kombiniranega zdravljenja.

Preglednica 2: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s toripalimabom

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	okužba zgornjih dihalnih poti
Pogosti	pljučnica, okužba sečil, okužba (neopredeljena glede na mesto ali povzročitelja), vnetja ušes ¹ , okužbe zob in mehkih tkiv ustne votline ² , okužba z virusom herpes simplex/herpes zoster
Občasni	konjunktivitis, gingivitis, okužbe kože in podkožnega tkiva ³ , okužbe kože, bakteremija, okužba prstov na nogah, paronihija/dermatofitoza nohtov, osteomielitis, pljučna tuberkuloza
Redki	divertikulitis, reaktivacija hepatitisa B, mišični absces, urosepsa
Novotvorbe benigne, maligne in neopredeljene (vključno s cistami in polipi)	
Pogosti	bolečina v predelu tumorja
Občasni	krvavitev iz tumorja, raztrganje ovojnice tumorja
Redki	mielodisplastični sindrom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	anemija, levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija

Pogosti	levkocitoza, nevtrofilija, limfopenija
Občasni	koagulopatija, odpoved kostnega mozga, mielosupresija
Redki	eozinopenija, pancitopenija
Motnje imunskega sistema	
Občasni	preobčutljivost/serumska bolezen
Endokrine motnje	
Zelo pogosti	hipotiroidizem
Pogosti	hipertiroidizem
Občasni	tiroiditis, oslabiljeno delovanje nadledvične žleze/zmanjšane vrednosti kortizola, motnje ščitnice (razen hipotiroidizma in hipertiroidizma), hipofizitis/ sindrom praznega turškega sedla
Redki	hiperparatiroidizem, hipopituitarizem
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	zmanjšan apetit, hiponatriemija, zmanjšana telesna teža, hipoproteinemija, hiperglikemija, hipokaliemija, hiperurikemija/protin
Pogosti	hipokloremija, hipomagneziemija, hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperkaliemija, hiperkalcemija, hipoglikemija, dehidracija
Občasni	neravnovesje elektrolitov, hiperfosfatemija, hipernatriemija, motnja kislinsko-bazičnega ⁴ ravnovesja, sladkorna bolezen, podhranjenost, hipovolemija
Redki	hipolipidemija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	hipersomnija/insomnija
Občasni	depresija/disforija, anksioznost
Redki	duševna motnja, tik
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	nevropatija ⁵
Pogosti	omotica, glavobol, nevrotoksičnost, disgevizija
Občasni	somnolenca, sinkopa, encefalopatija, epilepsija, tremor, motnje spomina, disartrijska, bolezni živčevja, motnje govora
Redki	motnje pozornosti, intrakranialna krvavitev, paraplegija
Očesne bolezni	
Pogosti	zamegljen vid
Občasni	vnetje oči ⁶ , moteno gibanje zrkla, papiloedem
Redki	blefarohalaza, glavkomatociklične krize, hipermetropija, krvavitev v mrežnico
Motnje delovanja ušes in labirinta	
Pogosti	motnje delovanja ušes ⁷
Občasni	vrtočlavica, gluhost
Motnje delovanja srca	
Zelo pogosti	aritmija ⁸
Občasni	perikardialni izliv, srčno popuščanje/motnje delovanja srca, miokarditis/imunsko pogojeni miokarditis, poškodba miokarda/miokardna ishemija, neugodje v prsnem košu
Redki	bolezen aortne zaklopke, motnje delovanja srca
Žilne bolezni	
Pogosti	hipertenzija, hipotenzija/ortostatska hipotenzija, embolija in tromboza
Občasni	flebitis
Redki	anevrizma aorte, rdečica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	kašelj
Pogosti	dispneja, pljučnica/imunsko pogojena pljučna bolezen/intersticijska pljučna bolezen, motnje zgornjih dihalnih poti ⁹ , hemoptiza, epistaksa, plevralni izliv, kolcanje, disfonija, alergijski rinitis
Občasni	zamašen nos, dihalna odpoved, bronhospazem, motnje sinusov, aspiracijska pljučnica, povečano izločanje sluzi, traheozofagealna fistula

Redki	hidrotoraks, plevritis, zadebelitev glasilk
Gastrointestinalne motnje	
Zelo pogosti	slabost/dispepsija/spahovanje, bruhanje, zaprtje/diskezija, kolitis/diareja, bolečine v trebuhu
Pogosti	stomatitis, abdominalna distenzija/flatulenca, suha usta, disfagija, zobobol, gastrointestinalna krvavitev, gastroezofagealni refluks/hiperklorhidrija
Občasni	intestinalna obstrukcija/subileus, gastritis, gastroenteritis, obstrukcija požiralnika, pankreatitis, proktalgija, želodčna motnja, razjeda na želodcu, gastrointestinalna motnja, dilatacija želodca, želodčna fistula, oralna hipestezija
Redki	fekalom, razjeda požiralnika, motnje pankreasa, črevesna pnevmatoza, otekel jezik, razbarvanje jezika
Hepatobiliarne bolezni	
Zelo pogosti	Hiperbilirubinemija/zlatenica
Pogosti	hepatitis ¹⁰ , zvišanje vrednosti skupnih žolčnih kislin
Občasni	bolečine v jetrih, holecistitis, jetrna steatoza
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	izpuščaj ¹¹ , pruritus
Pogosti	alopecija, vitiligo, motnje pigmentacije
Občasni	nočno potenje, bolezni kože, ekfoliacija kože, hiperhidroza, suha koža, kožna razjeda, spremembe barve las, psoriza, fotosenzitivna reakcija, hiperpigmentacija kože
Redki	dermatomiozitis, levkoderma, nevrodermatitis, onihomadeza, boleča koža, panikulitis, pemfigus, senilna purpura, telangiektazija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	bolečina v mišicah in kosteh
Pogosti	mišična oslabelost, artritis/zmanjšani obseg gibljivosti sklepa/periartritis
Občasni	mišični krči, izpah medvretenčne ploščice, miozitis
Redki	masa v okončinah
Bolezni sečil	
Zelo pogosti	proteinurija, hematurija
Pogosti	poškodba ledvic/nefropatija
Občasni	polakisurija, hidronefroza, pielokaliktazija, dilatacija sečnice
Redki	neinfektivni cistitis, hidroureter, imunsko pogojena ledvična okvara
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni	benigna hiperplazija prostate, bolečine v dojkah, edem genitalij, edem skrotuma
Redki	hipomenoreja, menoragija, menstrualne motnje, neredna menstruacija, kalcinacija prostate, vulvovaginalno vnetje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost, pireksija, bolečina ¹²
Pogosti	edem, gripi podobna bolezen, edem obraza, mrzlica, očesne bolezni ¹³
Občasni	obrazne bolečine, otekanje, preobčutljivost za temperaturo, žeja
Redki	reakcije na mestu injiciranja, hiperplazija, bolečine pri uporabi medicinskih pripomočkov, izcedek sekreta
Preiskave	
Zelo pogosti	nenormalni testi delovanja jeter, nenormalni testi delovanja ščitnice, zvišane ali znižane vrednosti maščobe v krvi, nenormalna testi analize urina ¹⁴
Pogosti	zmanjšanje očistka kreatinina od ledvic, znižanje kreatinfosfokinaze v krvi/zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi, zvišanje laktat - dehidrogenaze v krvi, zvišanje amilaze, nenormalno število limfocitov/nenormalno število monocitov, zvečanje alkalne fosfataze v krvi, zvišana koncentracija sečnine v krvi, povečanje telesne mase, zvišana koncentracija lipaze, nenormalen elektrokardiogram, zvišanje ravni C-reaktivnega proteina v krvi, prisotnost okultne krvi, nenormalen rezultat srčnih preiskav ¹⁵

Občasni	povečano število trombocitov, pozitivno na protitelesa proti ščitnici, nenormalno število eozinofilcev, povečan prolaktin v krvi, zmanjšan testosteron v krvi, povišana raven folikle stimulirajočega hormona v krvi, povečan luteinizirajoči hormon v krvi, zmanjšanje izločanja urina
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
Občasni	reakcija, povezana z infundiranjem, kontuzija/poškodba mišic, zlom reber

Naslednji izrazi predstavljajo skupino povezanih dogodkov, ki opisujejo zdravstveno stanje, in ne enega samega dogodka.

¹Vnetja ušes vključujejo mastoiditis, miringitis in vnetje srednjega ušesa.

²Okužbe zob in mehkih tkiv ustne votline vključujejo oralno kandidozo, perikoronitis in parodontitis.

³Okužbe kože in podkožnega tkiva vključujejo celulitis, folikulitis in podkožni absces.

⁴Motnja kislinско-bazičnega ravnotežja vključuje metabolno acidozo in alkalozo ter presnovno motnjo.

⁵Nevropatija vključuje anestezijo, anozmijo, formikacijo, hipestezijo, Lhermittov znak, poškodbo živca, periferno nevropatijo, parestezijo, parozmijo, periferno motorično nevropatijo, periferno senzorično nevropatijo, paralizo peronealnega živca, paralizo jezika, motnjo VI. živca, poškodbo VI. živca in paralizo glasilk.

⁶Vnetje oči vključuje vnetje oči, iritis, keratitis in uveitis.

⁷Bolezen ušes vključujejo bolečine v ušesih, motnje Evstahijeve cevi, naglušnost, vnetje srednjega ušesa, otorejo in tinitus.

⁸Na podlagi standardne poizvedbe, to vključuje bradiaritmije in tahiaritmije.

⁹Bolezni zgornjih dihalnih poti vključujejo katar, suho grlo, laringealni edem, bolečine v grlu, obstrukcijo nosu, rinalgijo, rinorejo in draženje grla.

¹⁰Hepatitis vključuje z zdravili povzročene jetrne okvare, odpoved jeter, nenormalno jetrno delovanje in imunsko posredovan hepatitis.

¹¹Izpuščaj vključuje dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, medikamenti izpuščaj, ekcem, eritem, multiformni eritem, dermatitis rok, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, papulo, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makulo-papulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pruritični izpuščaj, pustulozni izpuščaj, vezikularni izpuščaj, kožni plak in koprivnico.

¹²Bolečina vključuje stiskanje v prsih, bolečino v prsih, bolečino v očesu, bolečino v bezgavki, bolečine v prsih, ki ne izvirajo od srca, in bolečino.

¹³Očesna bolezen vključuje katarakto, diplopijo, suho oko, očesni pruritis in otekanje očesa.

¹⁴Nenormalne analize urina vključujejo prisotnost bilirubina v urinu, prisotnost kristalov v urinu, prisotnost glukoze v urinu, povečanje sečnine v urinu, urinske odlitke, prisotnost urinskega sedimenta, povečanje bilirubina v urinu, prisotnost ketonskega telesa v urinu, povečanje urobilinogenega urina in prisotnost belih krvnih celic v urinu.

¹⁵Nenormalne preiskave srca vključujejo zvišanje kreatin fosfokinaze MB v krvi, zvišanje natriuretičnega peptida v možganih in zvišanje troponina.

Opis izbranih neželenih učinkov

Podatki za naslednje neželene učinke, povezane z imunskim sistemom, temeljijo na 403 bolnikih, ki so prejeli toripalimab v odmerku 240 mg vsake tri tedne v kombinaciji s kemoterapijo s platino in gemcitabinom (n=146) ali v kombinaciji s cisplatinom in paklitakselom (n=257). Smernice za obvladovanje teh neželenih učinkov so opisane v poglavjih 4.2 in 4.4.

Neželeni učinki, povezani z imunskim sistemom (glejte poglavje 4.4).

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Imunsko pogojeni pnevmonitis se je pojavil pri 3,2 % (13/403) bolnikov, ki so prejeli toripalimab v študijah JUPITER-02 in JUPITER-06, vključno z dvema neželenima učinkoma 3. stopnje (0,5 %) in sedmimi neželenimi učinki 2. stopnje (1,7 %). Mediana časa do pojava pnevmonitisa je bila 5,4 meseca (razpon od 1,3 do 16,6 meseca). Mediana trajanja je bila 2,8 meseca (razpon od 0,8 do 20,9 meseca). Kortikosteroide je prejelo 69,2 % (9/13) bolnikov. Do trajne prekinitve je prišlo pri treh (0,7 %) bolnikih in do začasne prekinitve toripalimaba pri petih (1,2 %) bolnikih. Imunsko pogojeni pnevmonitis je izzvenel pri 31,0 % (4/13) bolnikov.

Imunsko pogojeni kolitis

Imunsko pogojeni kolitis se je pojavil pri 0,7 % (3/403) bolnikov, ki so prejeli toripalimab v študijah JUPITER-02 in JUPITER-06, vključno z dvema neželenima učinkoma 3. stopnje (0,5 %) in enim neželenim učinkom 2. stopnje (0,2 %). Mediana časa do pojava kolitisa je bila 3,7 mesece (razpon od 1,5 do 5,1 meseca). Mediana trajanja je bila 1,3 meseca (razpon od 1,3 do 1,3 meseca). Kortikosteroide je prejelo 66,7 % (2/3) bolnikov. Do trajne prekinitve je prišlo pri dveh (0,5 %)

bolniških in do začasne prekinitve toripalimaba pri enem (0,2 %) bolniku. Imunsko pogojeni kolitis je izzvenel pri 33 % (1/3) teh bolnikov.

Hepatotoksičnost in imunsko pogojen hepatitis

Imunsko pogojeni hepatitis se je pojavil pri 2,0 % (8/403) bolnikov, ki so prejeli toripalimab v študijah JUPITER-02 in JUPITER-06, vključno z dvema neželenima učinkoma 4. stopnje (0,5 %), petimi neželenimi učinki 3. stopnje (1,2 %) in enim neželenim učinkom 2. stopnje (0,2 %). Mediana časa do pojava hepatitisa je bila 4,0 mesece (razpon od 0,7 do 22,7 meseca). Mediana trajanja je bila 0,6 meseca (razpon od 0,4 do 3,2 meseca). Kortikosteroide je prejelo 7 od 8 (87,5 %) bolnikov. Do trajne prekinitve je prišlo pri petih (1,2 %) bolniških in do začasne prekinitve toripalimaba pri dveh (0,5 %) bolniških. Imunsko pogojen hepatitis je izzvenel pri 87,5 % (7/8) teh bolnikov.

Imunsko pogojene endokrinopatije

Imunsko pogojena adrenokortikalna insuficienca se je pojavila pri 0,2 % (1/403) bolnikov, ki so prejeli toripalimab v študijah JUPITER-02 in JUPITER-06, vključno z enim (0,2 %) neželenim učinkom 3. stopnje. Čas do pojava neželenega učinka je bil 2,0 meseca. Kortikosteroide je prejel ta bolnik. Toripalimab je bil trajno ukinjen.

Tiroiditis se je pojavil pri 2,0 % (8/403) bolnikov, ki so prejeli toripalimab v študijah JUPITER-02 in JUPITER-06, vključno s štirimi neželenimi učinki 2. stopnje (1,0 %) in štirimi neželenimi učinki 1. stopnje (1,0 %). Mediana časa do pojava tiroiditisa je bila 5,9 mesece (razpon od 0,7 do 13,5 meseca). Mediana trajanja je bila 11,7 meseca (razpon od 7,4 do 17,8 meseca). Kortikosteroidi so bili potrebni pri 1/8 (12,5 %) bolnikov, nadomestno hormonsko zdravljenje pa pri 5/8 (62,5 %). Do trajne prekinitve je prišlo pri 1/403 (0,2 %) bolnikov, do prekinitve odmerjanja pa pri 1/403 (0,2 %) bolnikov. Tiroiditis je izzvenel pri 12,5 % (1/8) teh bolnikov.

Pri bolniških, ki so prejeli toripalimab v študijah JUPITER-02 in JUPITER-06, se je hipertiroidizem pojavil pri 2,0 % (8/403) bolnikov, vsi neželeni učinki so bili 1. stopnje. Mediana časa do pojava hipertiroidizma je bila 6,5 mesece (razpon od 1,5 do 12,5 meseca). Mediana trajanja je bila 1,4 meseca (razpon od 0,7 do 3,7 meseca).

Hipertiroidizem se je pojavil pri 17,1 % (69/403) bolnikov, ki so prejeli toripalimab v študijah JUPITER-02 in JUPITER-06, vključno s 46 neželenimi učinki 2. stopnje (11,4 %) in 23 neželenimi učinki 1. stopnje (5,7 %). Mediana časa do pojava hipertiroidizma je bila 5,9 meseca (razpon od 1,2 do 20,7 meseca). Mediana trajanja je bila 3,2 meseca (razpon od 0,4 do 30,6 meseca). Nadomestna terapija s ščitničnimi hormoni je bila potrebna pri 72,5 % (50/69) bolnikov. Kortikosteroide je prejel 1/69 (1,4 %) bolnikov. Noben bolnik ni trajno prekinil zdravljenja s toripalimabom in 1,2 % (5/403) bolnikov je začasno prekinilo zdravljenje s toripalimabom.

Pri bolniških, ki so prejeli toripalimab v študijah JUPITER-02 in JUPITER-06, se je diabetes mellitus pojavil pri 0,2 % (1/403) bolnikov, vključno z enim neželenim učinkom (0,2 %) 3. stopnje in brez neželenih učinkov 2. stopnje. Čas do pojava diabetesa mellitusa je bil 0,7 mesece. Bolnik ni prejel kortikosteroidov, vendar je bil zdravjen z inzulinom. Bolnik ni trajno prekinil ali prekinil zdravljenja s toripalimabom.

Pri bolniških, ki so prejeli toripalimab v študijah JUPITER-02 in JUPITER-06, se je hipofizitis pojavil pri 0,2 % (1/403) bolnikov z enim neželenim učinkom (0,2 %) 2. stopnje. Čas do pojava hipofizitisa je bil 23,7 mesece. Bolnik je prejel kortikosteroide in ni trajno prenehal jemati toripalimaba ali prekinil odmerjanja.

Imunsko pogojene neželene kožne reakcije

Imunsko pogojene neželene kožne reakcije so se pojavile pri 9,4 % (38/403) bolnikov, ki so prejeli toripalimab v študijah JUPITER-02 in JUPITER-06, vključno z 12 neželenimi učinki 3. stopnje (3,0 %) in osmimi neželenimi učinki 2. stopnje (2,0 %). Mediana časa do pojava imunsko pogojenih neželenih kožnih reakcij je bila 1,0 mesec (razpon od 0,1 do 23,1 meseca). Mediana trajanja je bila 1,2 meseca (razpon od 0,1 do 13,1 meseca). Sistemski kortikosteroidi so bili potrebni pri 18,4 % (7/38) bolnikov z imunsko pogojenimi neželenimi kožnimi reakcijami. Imunsko pogojene neželene

kožne reakcije so pri 1,5 % (6) bolnikov povzročile trajno prekinitev ali prekinitev zdravljenja s toripalimabom. Imunsko pogojene neželene kožne reakcije so izzvenele pri 73,7 % (28/38) teh bolnikov.

Imunsko pogojeni miokarditis

Imunsko pogojeni miokarditis se je pojavil pri 0,7 % (3/403) bolnikov, ki so prejeli toripalimab v študijah JUPITER-02 in JUPITER-06, vključno z dvema neželenima učinkoma 4. stopnje (0,5 %) in enim neželenim učinkom 3. stopnje (0,2 %). Mediana časa do pojava imunsko pogojenega miokarditisa je bila 1,7 mesece (razpon od 1,4 do 4,1 meseca). Mediana trajanja je bila 1,3 meseca (razpon od 1,0 do 1,6 meseca). Vsi trije bolniki z imunsko pogojenim miokarditisom so prejeli kortikosteroide. Dva bolnika sta trajno prekinila zdravljenje s toripalimabom in noben bolnik ni prekinil odmerjanja. Imunsko pogojeni miokarditis je izzvenel pri 33,3 % (1/3) teh bolnikov.

Imunsko pogojeni miozitis

Imunsko pogojeni miozitis se je pojavil pri 0,5 % (2/403) bolnikov, ki so prejeli toripalimab v študijah JUPITER-02 in JUPITER-06, vključno z dvema neželenima učinkoma 3. stopnje (0,5 %) in brez neželenih učinkov 2. stopnje. Mediana časa do pojava imunsko pogojenega miozitisa je bila 2,5 meseca (razpon od 1,2 do 3,9 meseca). Dva bolnika z imunsko pogojenim miozitisom so prejeli kortikosteroide in oba sta trajno prekinila zdravljenje s toripalimabom.

Imunsko pogojeni nefritis

Imunsko pogojeni nefritis se je pojavil pri 0,2 % (1/403) bolnikov, ki so prejeli toripalimab v študijah JUPITER-02 in JUPITER-06. Čas do pojava imunsko pogojenega nefritisa je bil 18,2 meseca, trajanje pa 3,3 meseca. Bolnik z imunsko pogojenim nefritisom (4. stopnje) je potreboval sistemske kortikosteroide, zaradi nefritisa pa je prišlo do prekinitve zdravljenja s toripalimabom. Nefritis je pri tem bolniku izzvenel.

Druge imunsko pogojene neželene reakcije

Imunsko pogojeni cistitis se je pojavil pri 0,5 % (2/403) bolnikov, ki so prejeli toripalimab v študijah JUPITER-02 in JUPITER-06, vključno z 1 neželenim učinkom 3. stopnje (0,2 %) in 1 neželenim učinkom 1. stopnje (0,2 %). Mediana časa do pojava imunsko pogojenega cistitisa je bila 5,0 meseca (razpon od 3,4 do 6,6 meseca). Pri enem bolniku s cistitisom 3. stopnje, ki je prav tako trajno prekinil zdravljenje s toripalimabom, je bilo potrebno zdravljenje s kortikosteroidi. Drugi bolnik ni prekinil odmerjanja. Pri enem bolniku s cistitisom 3. stopnje, ki je prejemal kortikosteroide, je imunsko pogojeni cistitis izzvenel.

Z infundiranjem povezane reakcije

Od 403 bolnikov, ki so v študijah JUPITER-02 ali JUPITER-06 prejeli toripalimab v kombinaciji s kemoterapijo, ki je vsebovala platino, so se pri 11 bolnikih (2,7 %) pojavile z infundiranjem povezane reakcije, vključno z neželenimi učinki 4. stopnje (0,2 %), 3. stopnje (0,2 %) in 2. stopnje (0,5 %).

Na splošno, so se z infundiranjem povezane reakcije pojavile pri 28 bolnikih (1,8 %) od 1514 bolnikov, ki so prejeli toripalimab, vključno z neželenimi učinki 4. stopnje (0,07 %) in neželenimi učinki 3. stopnje (0,13 %). Pri 3 bolnikih (0,2 %) je zaradi z infundiranjem povezane reakcije prišlo do trajne prekinitve zdravljenja s toripalimabom. Pogosti simptomi z infundiranjem povezane reakcije so povišana telesna temperatura, mrzlica, izpuščaj, srbenje, slabost in hipotenzija.

Imunogenost

Kot pri vseh beljakovinskih zdravilih, obstaja možnost nastanka imunogenosti. Pri bolnikih, ki so prejeli toripalimab, so protitelesa zaradi zdravljenja s toripalimabom odkrili pri 8,7 % (128/1479) testiranih ovrednotenih bolnikov. Ni bilo dokazov o klinično pomembnem učinku na razvoj protiteles zaradi zdravljenja s toripalimabom in na njegovo farmakokinetiko. V vseh študijah je bila mediana časa do pojava ADA 46 dni (razpon od 14 do 506 dni). Ni dovolj bolnikov, da bi lahko ustrezno ocenili vpliv ADA na učinkovitost.

Starejša populacija

Od 403 bolnikov, ki so v kliničnih študijah prejeli toripalimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, jih je bilo 73,2 % (295/403) mlajših od 65 let in 26,8 % (108/403) starih 65 ali več let.

Med bolniki, starimi ≥ 65 let, in mlajšimi bolniki, ki so prejeli toripalimab, niso poročali o splošnih razlikah v varnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje:

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba bolnike pozorno spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvesti je treba ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antineoplastična zdravila, oznaka ATC: L01FF13

Mehanizem delovanja

Toripalimab je humanizirano monoklonsko protitelo izotopa IgG4, ki se veže na receptorje PD-1 in blokira interakcije vezave z ligandom PD-L1 in PD-L2, kar sprosti zavrtje imunskega odziva, vključno s protitumorskim imunskim odzivom, ki ga posreduje pot PD-1. Vezava ligandov PD-1, PD-L1 in PD-L2, na receptor PD-1 na celicah T zavira proliferacijo celic T, proizvodnjo citokinov in citotoksično aktivnost.

Klinična učinkovitost in varnost

Nazofaringealni karcinom

Učinkovitost toripalimaba v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom so preiskovali v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji JUPITER-02 pri 289 bolnikih z metastatskim ali ponovljenim, lokalno napredovalim nazofaringealnim karcinomom (NPC), ki ga ni mogoče zdraviti kurativno, ki se prej niso zdravili s sistemsko kemoterapijo zaradi ponavljajoče se ali metastatske bolezni. Pri bolnikih s ponavljajočim se NPC je moralo po zdravljenju s kurativnim namenom med zadnjim odmerkom radioterapije ali kemoterapije in ponovitvijo preteči vsaj 6 mesecev. Bolniki z avtoimunsko boleznijo, z izjemo bolnikov s stabilnim hipotiroidizmom ali sladkorno boleznijo tipa I, in bolniki, ki so potrebovali sistemsko imunosupresijo, niso bili primerni.

Randomizacija je bila stratificirana glede na ECOG PS (0 proti 1) in status bolezni (metastatski ali ponavljajoč se) ob vstopu v študijo. Bolniki so bili randomizirani izbrani (1:1) za eno od naslednjih zdravljenj:

- Toripalimab 240 mg intravensko 1. dan v kombinaciji s cisplatinom 80 mg/m² 1. dan in gemcitabinom 1000 mg/m² 1. in 8. dan vsake 3 tedne do 6 ciklov, ki jim sledi toripalimab 240 mg enkrat na 3 tedne, ali
- placebo intravensko 1. dan v kombinaciji s cisplatinom 80 mg/m² 1. dan in gemcitabinom 1000 mg/m² 1. in 8. dan vsake 3 tedne do 6 ciklov, čemur sledi placebo enkrat na 3 tedne.

Zdravljenje s toripalimabom ali placebom se je nadaljevalo do napredovanja bolezni glede na odziv

merila za ocenjevanje solidnih tumorjev (RECIST) v1.1 (z izjemo, navedeno spodaj), nesprejemljive toksičnosti ali največ 2 leti. Injiciranje toripalimaba je bilo dovoljeno tudi po rentgenografskih znakih napredovanja bolezni, če je bolnik po oceni preiskovalca imel koristi. Tumorje so ocenjevali prvih 12 mesecev enkrat na 6 tednov, nato pa enkrat na 9 tednov. Glavno merilo učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ki ga je ocenil Neodvisni zaslepljeni odbor za pregled (BIRC – Blinded Independent Review Committee) v skladu s standardom RECIST v1.1.

Značilnosti študijske populacije so bile: mediana starost 48 let (v razponu od 19 do 72), 4,8 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več, 83 % je bilo moškega spola, 100 % je bilo Azijcev in ocena stanja zmogljivosti ECOG PS 0 (57 %) ali 1 (43 %). Približno 86 % bolnikov je ob randomizaciji imelo metastatsko bolezen s histološkimi podtipi NPC, ki so vključevali 98 % nekeratinizirajočih, 1 % keratinizirajočih ploščatoceličnih karcinomov in 1 % neklasificiranih NPC/drugo. Večina (63 %) bolnikov je imela okužbo z virusom Epstein-Barr (EBV) ≥ 2000 U/mL.

Študija je pokazala statistično pomembno izboljšanje PFS po oceni BIRC in OS pri bolnikih, randomiziranih za toripalimab v kombinaciji s cisplatinom/gemcitabinom, v primerjavi s cisplatinom in gemcitabinom s placebom.

Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 3, Slika 1 in Slika 2 spodaj.

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti iz študije JUPITER-02

Zaključki ¹	Toripalimab + cisplatin/gemcita bin N = 146	Placebo + cisplatin/gemcitab in N = 143
Preživetje brez napredovanja (PFS) po oceni BIRC		
Število dogodkov PFS (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
Mediana PFS, meseci (95 % CI)	21,4 (11,7, NE)	8,2 (7,0, 9,8)
Razmerje ogroženosti (95 % CI) ²	0,52 (0,37, 0,73)	
Nominalna p-vrednost ³	< 0,0001	
Celokupno preživetje (OS)		
Število smrtnih primerov (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Mediana OS, v mesecih (95 % CI)	NE (38,7, NE)	33,7 (27,0, 44,2)
Razmerje ogroženosti (95 % CI) ²	0,63 (0,45, 0,89)	
p-vrednost ³	0,0083	

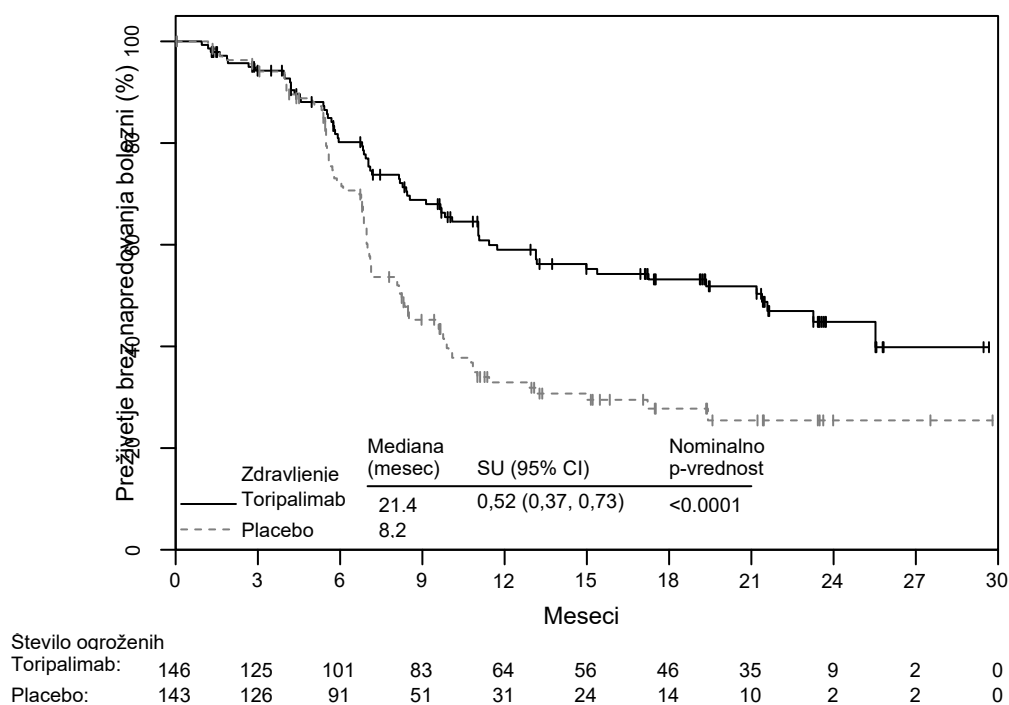
¹Končna analiza PFS je temeljila na podatkih s presečnim datumom 8. junij 2021, končna analiza OS pa je temeljila na podatkih s presečnim datumom 18. november 2022.

²Razmerje ogroženosti in njegov interval zaupanja sta bila izračunana z uporabo stratificiranega Coxovega modela proporcionalnega tveganja.

³Dvostranska p-vrednost na podlagi stratificiranega Log-rank testa.

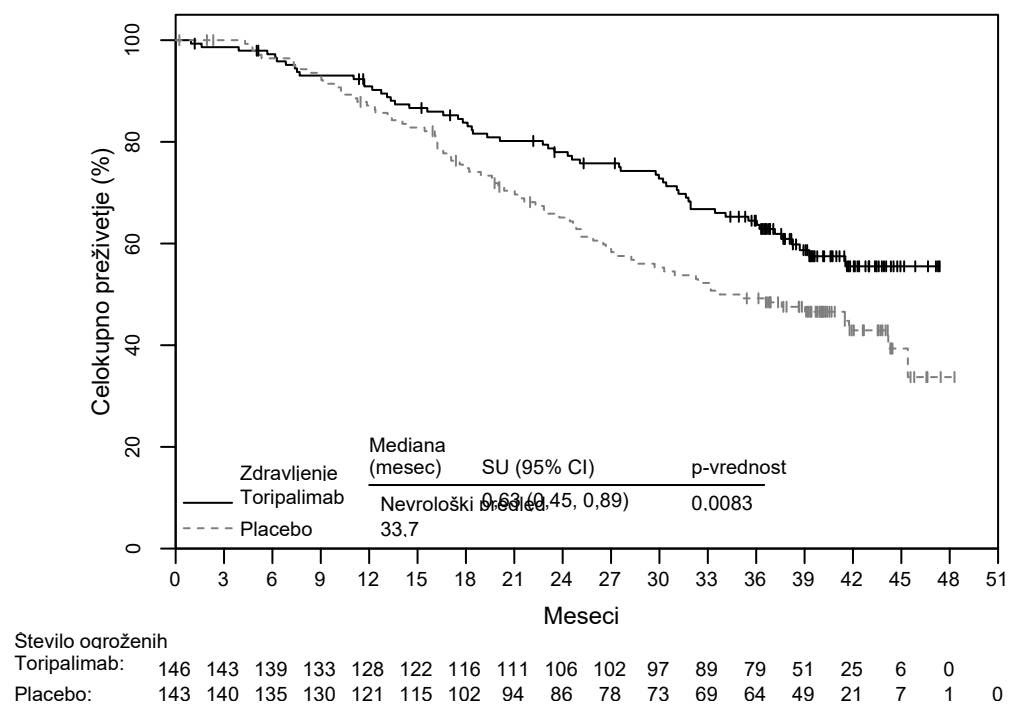
BIRC = neodvisni zaslepljeni odbor za pregled; CI = interval zaupanja; NE = ni mogoče oceniti

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS, po oceni BICR v študiji JUPITER-02



presečni datum za podatke: 8. junij 2021

Slika 2: Krivulje celokupnega preživetja po metodi Kaplan-Meier v študiji JUPITER-02



presečni datum za podatke: 18. november 2022

V eksplorativnih analizah podskupin PFS in OS se je magnituda učinkov zdravljenja zdela podobna pri vseh podskupinah bolnikov glede na izraženost PD-L1 oziroma titre EBV.

Starejša populacija

Manjši del bolnikov (4,8 %; 14/289) je spadal v starostno skupino ≥ 65 let. Podatki so preveč omejeni, da bi na njihovi podlagi lahko prišli do zaključkov o tej populaciji.

Ploščatocelični karcinom požiralnika

Učinkovitost toripalimaba v kombinaciji s paklitakselom in cisplatinom je bila raziskana v randomizirani, multicentrični, enoobmočni, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji JUPITER-06. Vanjo je bilo vključenih 514 bolnikov z metastatskim ali ponavljajočim se, lokalno napredovalim OSCC, ki predhodno niso prejeli sistemske kemoterapije zaradi ponavljajoče se ali metastatske bolezni. Pri bolnikih s ponavljajočim se OSCC je po zdravljenju z namenom ozdravitve, med zadnjim odmerkom adjuvantne ali neoadjuvantne kemoterapije, obsevanja ali kemoradioterapije in ponovnim pojavom bolezni moral biti razmak najmanj 6 mesecev oziroma razmak najmanj 12 mesecev med zadnjim odmerkom adjuvantne kemoterapije/kemoradioterapije s paklitakselom in cisplatinom. Bolniki z avtoimunsko boleznijo, z izjemo bolnikov s stabilno hipotirozo ali sladkorno boleznijo tipa I, in bolniki, ki so potrebovali sistemske imunopresije, niso bili primerni.

Randomizacija je bila stratificirana glede na stanje zmogljivosti po ECOG PS (0 v primerjavi z 1) in glede na predhodno radioterapijo (da ali ne). Bolniki so bili randomizirani (1:1) za prejem enega izmed naslednjih zdravljenj:

- toripalimab 240 mg intravensko v kombinaciji s paklitakselom 175 mg/m² intravensko in cisplatinom 75 mg/m² intravensko na 1. dan vsake 3 tedne v 4 do 6 ciklih, ki jim sledi toripalimab 240 mg enkrat na 3 tedne, ali
- placebo intravensko v kombinaciji s paklitakselom 175 mg/m² intravensko in cisplatinom 75 mg/m² intravensko na 1. dan vsake 3 tedne v 4 do 6 ciklih, ki jim sledi placebo enkrat na 3 tedne.

Zdravljenje s toripalimabom ali placebom se je nadaljevalo do napredovanja bolezni po merilih RECIST v1.1, nesprejemljive toksičnosti (z izjemo, navedeno spodaj) ali največ 2 leti. Tumorje so ocenjevali prvih 12 mesecev enkrat na 6 tednov, nato pa enkrat na 9 tednov. Sestavljena primarna opazovana dogodka sta bila PFS po merilih RECIST v1.1 po oceni odbora BIRC in celokupno preživetje (OS).

Značilnosti študijske populacije so bile: mediana starost 63 let (v razponu od 20 do 75 let), 38 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več, 85 % jih je bilo moškega spola, 100 % je bilo Azijcev in ocena stanja zmogljivosti ECOG PS 0 (26 %) ali 1 (74 %). Devetinsedemdeset odstotkov bolnikov je imelo ob vstopu v študijo metastatsko bolezen.

Rezultati končne analize PFS, določenega s strani odbora BIRC, so pokazali statistično pomembno izboljšanje PFS. Pri končni analizi OS (presečni datum podatkov 23. februar 2023) je študija pokazala dosledno izboljševanje OS (HR 0,72; 95 % CI 0,58–0,88).

Rezultati učinkovitosti za OS in s strani odbora BIRC določenega PFS, so povzeti v Preglednici 4 ter na Sliki 3 in Sliki 4 spodaj.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti v študiji JUPITER-06

	Toripalimab + paklitaksel/cisplatin N = 257	Placebo + paklitaksel/cisplatin N = 257
Celokupno preživetje (OS)¹		
Število dogodkov OS (v %)	172 (66,9)	195 (75,9)
Mediana OS, meseci (95 % CI)	17,7 (14,6, 20,8)	12,9 (11,6, 14,1)
Razmerje tveganja (95 % CI) ²	0,72 (0,58, 0,88)	
p-vrednost ³	0,0016	
PFS⁴ po oceni BIRC		
Število dogodkov PFS (v %)	132 (51,4)	164 (63,8)
Mediana PFS, meseci (95 % CI)	5,7 (5,6, 7,0)	5,5 (5,2, 5,6)
Razmerje tveganja ² (95 % CI)	0,58 (0,46, 0,74)	
p-vrednost ³	< 0,0001	

¹Presečni datum podatkov za končno analizo OS je bil 23. februar 2023.

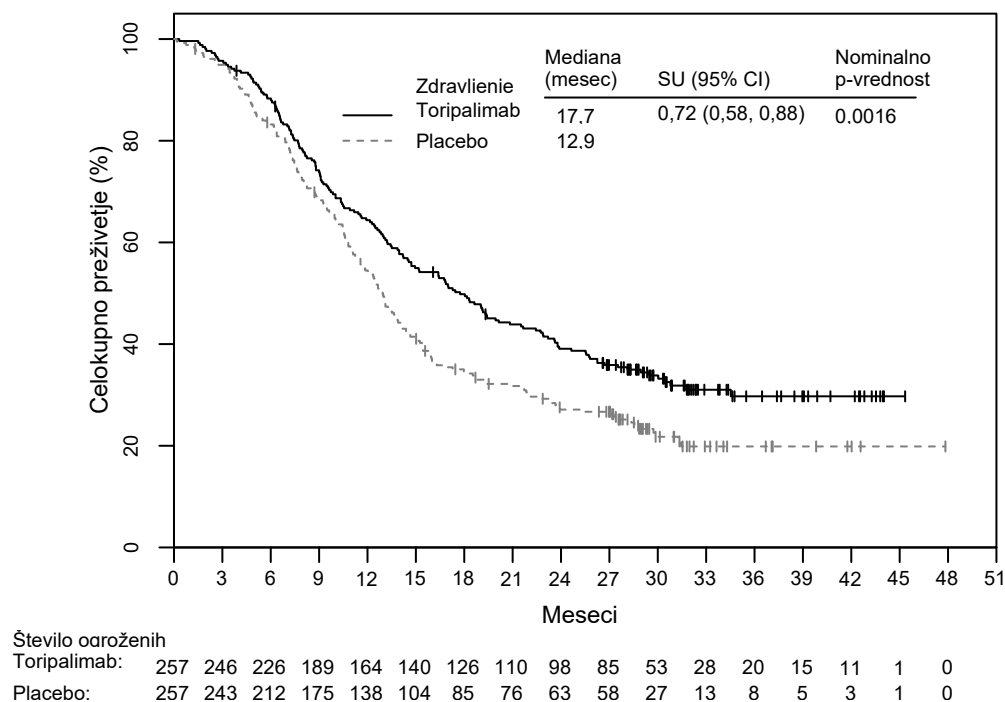
²Razmerje ogroženosti in njegov interval zaupanja sta bila izračunana z uporabo stratificiranega Coxovega modela sorazmernega tveganja.

³Dvostranska p-vrednost, osnovana na stratificiranem log-rang testu.

⁴Presečni datum podatkov za končno analizo PFS je bil 22. marec 2021.

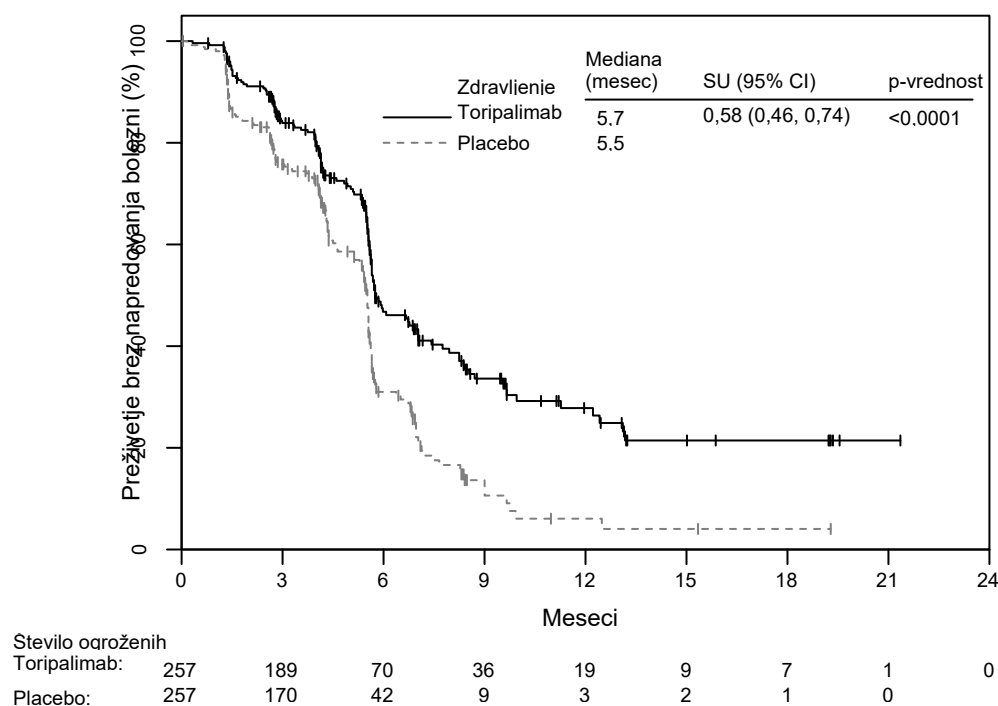
BIRC = neodvisni zaslepljeni odbor za pregled; CI = interval zaupanja

Slika 3: Krivulje celokupnega preživetja po metodi Kaplan-Meier v študiji JUPITER-06



presečni datum za podatke: 23. februar 2023

Slika 4: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS, po ocenah neodvisnega zaslepljenega odbora za pregled (BIRC – Blinded Independent Review Committee), v študiji JUPITER-06



presečni datum za podatke: 22. marec 2021

Učinkovitost in status PD-L1

V eksplorativnih analizah podskupin PFS in OS se je velikost učinkov zdravljenja zdela podobna pri vseh podskupinah bolnikov glede na izraženost PD-L1.

Starejša populacija

V študijo je bilo vključenih 195 bolnikov (38 %), ki so bili stari 65 let ali več. Med bolniki, starimi ≥ 65 , in mlajšimi bolniki, ki so prejeli toripalimab v kombinaciji s paklitakselom/cisplatinom, v celoti gledano ni splošnih razlik v učinkovitosti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom LOQTORZI za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju vseh stanj v kategoriji malignih neoplazem (razen CNS, krvotvornega in limfatičnega tkiva ter melanoma) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika toripalimaba je bila opredeljena z analizo farmakokinetike na ravni populacije, ki je vključevala podatke 574 bolnikov iz 5 kliničnih študij z različnimi solidnimi tumorji, ki so prejeli fiksni odmerek (od 80 do 480 mg 1 x na dva tedna ali 1 x na tri tedne) ali odmerek glede na telesno težo (razpon: od 1 do 10 mg/kg, 1 x na dva tedna), vključno z 92 bolniki z NPC in 236 bolniki z OSCC, ki so v študiji JUPITER-02 oziroma JUPITER-06 prejeli toripalimab v odmerkih 240 mg vsake 3 tedne.

Farmakokinetični parametri toripalimaba so predstavljeni kot geometrijska srednja vrednost (koeficient variacije [CV]%), razen če ni drugače navedeno.

Absorpcija

Toripalimab se uporablja intravensko, zato je popolnoma biološko uporaben.

Porazdelitev

Toripalimab se pretežno porazdeli v plazmi z geometričnim srednjim volumnom porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 3,8 l (CV = 27,4 %).

Biotransformacija

Posebne študije presnove niso bile izvedene. Ker je toripalimab monoklonsko protitelo, se bo predvidoma po katabolnih poteh ali z receptorsko posredovano endocitozo presnovil v majhne peptide, aminokisline in majhne ogljikove hidrate. Produkti razgradnje se izločijo preko ledvic ali se vrnejo v zalogo hranil brez bioloških učinkov.

Izločanje

Farmakokinetika toripalimaba je potekala po 2-prostornem modelu s časovno spremenljivim očistkom (CL). Po prvem odmerku je bil povprečni CL 12,01 ml/h (CV = 27 %), v stanju dinamičnega ravnovesja pa 8,49 ml/h (CV = 24,4 %). V stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi toripalimaba v odmerku 240 mg 1 x na tri tedne geometrijska srednja vrednost (CV %) končnega razpolovnega časa znaša 14 dni (32,5 %).

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost toripalimabu, izražena z največjimi koncentracijami ($C_{\max}$), se je povečevala sorazmerno z odmerkom pri intervalu odmerkov od 80 do 480 mg 1 x na dva tedna. Geometrična sredina najmanjših koncentracij ($C_{\min}$) v stanju dinamičnega ravnovesja, ki so bile ocenjene v modelu farmakokinetike na ravni populacije za bolnike, ki so prejeli 240 mg vsake 3 tedne, so znašale 26,3 µg/ml. Povprečje kopičenja $C_{\min}$ v stanju dinamičnega ravnovesja je 2,7-kratno v primerjavi s $C_{\min}$ po prvem odmerku.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Razmerja med izpostavljenostjo in odzivom toripalimaba za učinkovitost so v osnovi enaka v razponu izpostavljenosti, ki je bila dosežena za nazofaringealni karcinom v študiji JUPITER-02 in za OSCC v študiji JUPITER-06. Razmerja med izpostavljenostjo in odzivom toripalimaba za varnost so pokazala negativna (obratna) razmerja v razponu doseženih izpostavljenosti; vendar pa je to verjetno artefakt, ki odraža kopičenje toripalimaba.

Pričakovana polna zasedenost receptorja PD-1 v imunskih celicah je bila dosežena pri izpostavljenosti pod srednjimi najmanjšimi koncentracijami po prvem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerku 240 mg 1 x na 3 tedne.

Posebne skupine bolnikov

V farmakokinetiki toripalimaba ni bilo opaženih klinično pomembnih razlik glede na starost (razpon: od 19 do 85 let), telesno težo (razpon: od 39 do 164 kg), spol, sočasno kemoterapijo, blago ali zmerno okvaro ledvic, blago okvaro jeter, tumorsko obremenitvijo in primarnim rakom.

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic glede na ocenjeni očistek kreatinina na očistek in volumen porazdelitve toripalimaba so ocenili s populacijskimi farmakokinetičnimi analizami. Med bolniki z blago (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min; n = 483) ali z zmerno (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min; n = 114) okvaro ledvic in bolniki z normalnim delovanjem ledvic ni bilo ugotovljenih razlik v očistku ali volumnu porazdelitve. Vpliv hude (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/min) okvare ledvic na farmakokinetiko toripalimaba ni bil raziskan.

Okvara jeter

Vplive okvare jeter na očistek in volumen porazdelitve toripalimaba so ocenili s populacijskimi farmakokinetičnimi analizami z uporabo sistema za ocenjevanje jetrne disfunkcije po skupnih kriterijih za neželene dogodke ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI CTCAE). Med bolniki z blago (1. stopnja, n = 166) okvaro jeter (celokupni bilirubin do največ 1,5-kratnik ZNM ali celokupni bilirubin v mejah normale in aspartat transaminaza (AST) ali alanin-transaminaza (ALT) > 1 in ≤ 3 ZNM) in bolniki z normalnim delovanjem jeter ni bilo ugotovljenih razlik v očistku ali volumnu porazdelitve. V klinične študije toripalimaba je bilo vključeno omejeno število bolnikov z

zmerno (2. stopnja, $n = 1$; celokupni bilirubin $> 1,5$ - do 3-kratnik ZNM in kateri koli AST) jetrno okvaro in nobenega bolnika s hudo (3. stopnja; celokupni bilirubin > 3 -kratnik ZNM in kateri koli AST) okvaro jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij za oceno kancerogenega in genotoksičnega potenciala toripalimaba niso izvedli.

S toripalimabom niso izvedli reprodukcijskih raziskav pri živalih za oceno njegovega vpliva na razmnoževanje in razvoj zarodka. Osrednja funkcija poti PD-1/PD-L1 je ohranjanje nosečnosti z vzdrževanjem materine imunske tolerance za plod. Na mišjih modelih gestacije je bilo dokazano, da zavrtje signalne poti PD-L1 poruši toleranco za plod in poveča možnost za izgubo ploda.

Študij vpliva toripalimaba na plodnost niso izvedli. V 4-tedenskih in 26-tedenskih študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri opicah vrste javanski makak ni bilo neželenih ali opaznih učinkov na reproduktivne organe samcev in samic, vendar je malo verjetno, da so bile te živali spolno zrele.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Citronska kislina monohidrat
Manitol
Polisorbat 80
Natrijev klorid
Natrijev citrat dihidrat
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
3 leta.

Po razredčitvi:

Dokazana je kemijska in fizikalna stabilnost po razredčitvi po 24 urah pri $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ali pri $20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Z mikrobiološkega vidika je izdelek potrebno uporabiti takoj, razen če metoda redčenja izključuje tveganje mikrobiološke kontaminacije. Če se ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Ne zamrzujte.
Zdravilo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz nevtralnega borosilikatnega stekla tipa 1 s klorobutilnim elastomernim zamaškom, zapečateni z 20 mm snemno zaporko (aluminij), ki vsebuje 6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava

- Raztopino vizualno preglejte, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve. Raztopina je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta. Če opazite vidne delce, morate vialo zavreči.
- Pred intravensko aplikacijo je zdravilo LOQTORZI treba razredčiti.
- Potrebno količino zdravila LOQTORZI izvlecite in ga počasi vbrizgajte v 100 ml vrečko za infundiranje, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem. Ne stresajte. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 1 mg/ml in 3 mg/ml.

Odmerjanje

- Razredčeno raztopino aplicirajte intravensko prek infuzijske črpalke, ki je opremljena s sterilnim linijskim filtrom (velikost por 0,2 ali 0,22 mikronov).
- Prva infuzija: infuzija naj traja vsaj 60 minut.
- Naslednje infuzije: če med prvo infuzijo ni prišlo do reakcij, povezanih z infuzijo, se lahko nadaljnje infuzije dajejo s trajanjem 30 minut.
- Po isti infuzijski liniji sočasno ni dovoljeno dajati drugih zdravil.
- Kadar se zdravilo LOQTORZI daje na isti dan kot kemoterapija, ga je treba dati pred kemoterapijo.

Morebitno neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1853/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19-09-2024

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. <PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN> PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. <PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN>
PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjšanjem tveganja).

• **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, kjer je zdravilo LOQTORZI na trgu, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali in

uporabljali zdravilo LOQTORZI, dostop do opozorilne kartice za bolnika oziroma da bodo kartico prejeli.

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Zdravljenje z zdravilom LOQTORZI lahko poveča tveganje za:
 - imunsko pogojeni pnevmonitis,
 - imunsko pogojeni kolitis,
 - imunsko pogojeni hepatitis,
 - imunsko pogojeni nefritis,
 - imunsko pogojene endokrinopatije,
 - imunsko pogojene neželene učinke na kožo,
 - druge imunsko pogojene neželene učinke
- Znaki ali simptomi varnostnih tveganj in navodilo, kdaj poiskati zdravniško pomoč.
- Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravilo LOQTORZI
- Pomembno je, da ima bolnik opozorilno kartico vedno pri sebi in jo pokaže na vseh zdravniških pregledih pri zdravnikih, ki niso predpisali zdravila (npr. zdravstveni delavci nujne medicinske pomoči).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

LOQTORZI 240 mg **koncentrat** za raztopino za infundiranje
toripalimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml koncentrata vsebuje 40 mg toripalimaba.
Ena 6 ml viala vsebuje 240 mg toripalimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, manitol, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

240 mg/6 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Za rok uporabnosti razredčenega zdravila preberite navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Zdravilo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1853/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

LOQTORZI 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
toripalimab
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

240 mg/6 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: Informacije za bolnika

LOQTORZI 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje toripalimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na konec poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Pomembno je, da imate v času zdravljenja opozorilno kartico za bolnika vedno pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo LOQTORZI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo LOQTORZI
3. Kako se daje zdravilo LOQTORZI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila LOQTORZI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo LOQTORZI in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo LOQTORZI vsebuje učinkovino toripalimab, ki je monoklonsko protitelo, vrsta beljakovine, ki je zasnovana tako, da prepozna in se veže na posebno ciljno snov v telesu.

Zdravilo LOQTORZI se uporablja pri odraslih za zdravljenje:

- vrste raka glave in vratu, imenovanega nazofaringealni rak, do nastanka katerega pride v zgornjem delu grla za nosom, blizu lobanjskega dna. Zdravilo se uporablja, kadar se je rak razširil tudi na druge dele telesa ali se je rak ponovno pojavil po predhodnem zdravljenju in ga ni mogoče operativno odstraniti.
- Vrsta raka požiralnika, imenovanega ploščatocelični rak požiralnika. Zdravilo se uporablja, kadar raka ni mogoče operativno odstraniti, se je rak ponovno pojavil po predhodnem zdravljenju ali se je razširil tudi na druge dele telesa.

Zdravilo LOQTORZI se daje v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku. Pomembno je, da preberete tudi navodilo za uporabo teh drugih zdravil. Če imate kakršna koli vprašanja o zdravilu LOQTORZI ali drugih zdravilih, se posvetujte z zdravnikom.

Učinkovina toripalimab, ki se nahaja v zdravilu LOQTORZI, deluje tako, da se veže na ciljno beljakovino, imenovano receptor programirane celične smrti 1 (PD-1). PD-1 lahko izklopi delovanje celic T (vrsta belih krvnih celic, ki so del imunskega sistema, naravne obrambe telesa), kar vašemu imunskemu sistemu prepreči, da bi se boril proti raku. Ker se zdravilo toripalimab veže na receptor PD-1, blokira njegovo delovanje in mu prepreči, da bi izklopil vaše celice T. To pomaga povečati njihovo aktivnost v boju proti raku.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo LOQTORZI

Zdravila LOQTORZI ne smete prejeti

- če ste alergični na toripalimab ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred prejemom zdravila LOQTORZI se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- imate avtoimunsko bolezen (bolezen, pri kateri telo napada lastne celice);
- imate težave s pljuči ali dihanjem (t. i. pnevmonitis);
- so vam povedali, da se je vaš rak razširil v možgane;
- imate aktivno virusno okužbo jeter, vključno s hepatitisom B (HBV) ali hepatitisom C (HCV);
- imate aktivno tuberkulozo (TB);
- imate okužbo z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV) ali sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS);
- imate okvaro jeter;
- imate okvaro ledvic;
- ste imeli presaditev solidnega organa ali kostnega mozga (matičnih celic), pri kateri so bile uporabljene matične celice darovalca (alogeni odvzem);
- trenutno jemljete zdravila, ki zavirajo vaš imunski sistem. Tovrstna zdravila na primer lahko vključujejo kortikosteroide, kot je prednizon.

Zdravilo LOQTORZI deluje na imunski sistem. Povzroči lahko vnetje v posameznih delih telesa. Tveganje za te neželene učinke je lahko večje, če že imate avtoimunsko bolezen (bolezen, pri kateri telo napada lastne celice). Pojavijo se vam lahko tudi pogosti zagoni avtoimunske bolezni, ki pa so v večini primerov blagi.

Če kaj od navedenega velja za vas (ali če o tem niste povsem prepričani), se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo LOQTORZI.

Ko prejmete zdravilo LOQTORZI, se lahko pojavijo nekateri resni neželeni učinki. Ti neželeni učinki so lahko smrtno nevarni in se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem ali celo po koncu zdravljenja. Lahko se pojavi več neželenih učinkov hkrati.

Takoj pokličite ali obiščite zdravnika, če imate katerega koli izmed naslednjih stanj:

- vnetje pljuč (pnevmonitis), ki lahko vključuje simptome kratke sape, bolečine v prsnem košu ali kašelj;
- vnetje debelega črevesa (kolitis), ki lahko vključuje simptome diareje ali pogostejšega iztrebljanja kot običajno, črno, katranasto, lepljivo blato ali blato s primesjo krvi ali sluzi, hude bolečine ali občutljivost v trebuhu;
- vnetje jeter (hepatitis), ki lahko vključuje simptome slabosti ali bruhanja, občutek manjše lakote, bolečine na desni strani želodca, porumenelost kože ali beločnic, temen urin ali krvavitve ali neobičajno hiter nastanek modric;
- vnetje hormonalnih žlez (zlasti ščitnice, hipofize in nadledvične žleze), ki lahko vključuje simptome hitrega srčnega utripa, izgube telesne teže, povečanega znojenja, povečanja telesne teže, izpadanja las, občutka hladu, zaprtja, globljega glasu, bolečin v mišicah, omotice ali omedlevice, glavobola, ki ne mine ali neobičajnega glavobola;
- sladkorno bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo (kislina v krvi, ki nastane zaradi sladkorne bolezni), ki lahko vključuje simptome občutka večje lakote ali žeje kot običajno, pogostejše potrebe po uriniranju ali izgube telesne teže, občutka utrujenosti ali slabosti, bolečine v želodcu, hitrega in globokega dihanja, zmedenosti, nenavadne zaspanosti, zadaha s sadnim vonjem, sladkega ali kovinskega okusa v ustih ali drugačnega vonja urina ali znoja;
- vnetje ledvic (nefritis), ki lahko vključuje simptome sprememb količine ali barve urina;
- vnetje kože, ki lahko vključuje simptome izpuščaja, srbečice, mehurjenja kože, luščenja ali ran in/ali razjed v ustih ali na sluznici nosu, grla ali spolovila;

- vnetje srčne mišice (miokarditis), ki lahko vključuje simptome kratke sape, nepravilnega srčnega utripa, občutka utrujenosti ali bolečine v prsnem košu;
- vnetje mišic (miozitis), ki lahko vključuje simptome bolečin v mišicah ali oslabelosti;
- vnetje uvee, plasti pod beločnico očesnega zrkla (uveitis), ki lahko vključuje spremembo vida;
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), ki lahko vključuje simptome bolečin v trebuhu, slabosti in bruhanja;
- vnetje mehurja (cistitis), ki lahko vključuje simptome bolečega uriniranja in krvi v urinu.
- vnetje sklepov (artritis/artralgija), ki lahko vključuje simptome bolečin, pordelih ali oteklih sklepov ali trajne poškodbe sklepov;
- reakcije, povezane z infundiranjem, ki lahko vključujejo simptome vročine, mrzlice, srbenja ali izpuščaja, slabosti in nizkega krvnega tlaka;
- težave v drugih delih telesa (glejte 4. poglavje »Možni neželeni učinki«)

Zdravnik vam lahko predpiše druga zdravila, da bi preprečil hujše zaplete in zmanjšal simptome, zadrži naslednji odmerek zdravila LOQTORZI ali prekine zdravljenje z zdravilom LOQTORZI. Upoštevajte, da so ti znaki in simptomi včasih zapoznani in se lahko pojavijo tedne ali mesece po vašem zadnjem odmerku. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik preveril vaše splošno zdravstveno stanje. Med zdravljenjem vam bodo opravili tudi krvne preiskave.

Zaradi uporabe zdravila LOQTORZI lahko pride do zavrnitve presadkov čvrstih organov (kot so presadki ledvic, pljuč, srca ali jeter) pri bolnikih, ki so prejeli takšne presadke, ali zapletov, vključno z boleznijo presadka proti gostitelju (GVHD), pri ljudeh s presadkom kostnega mozga (matičnih celic), pri katerem so bile uporabljene matične celice darovalca (alogeni). Ti zapleti so lahko hudi in lahko vodijo v smrt. Do njihovega nastanka lahko pride, če ste imeli tovrstno presaditev v preteklosti ali če jo boste deležni v prihodnosti. Zdravnik vas bo spremljal za znake in simptome teh zapletov, ki lahko vključujejo kožni izpuščaj, vnetje jeter, bolečine v trebuhu ali diarejo.

Otroci in mladostniki

Zdravila LOQTORZI se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, saj ni bilo preučevano pri bolnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo LOQTORZI

Obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro,

- če jemljete zdravila, ki zavirajo imunski sistem, kar vključuje kortikosteroide (kot je prednizon). Ta zdravila lahko vplivajo na učinek zdravila LOQTORZI. Vendar ko boste začeli prejemati zdravilo LOQTORZI, vam bo zdravnik verjetno predpisal kortikosteroide za zmanjševanje neželenih učinkov, ki jih lahko povzroči zdravilo LOQTORZI. Kortikosteroide boste lahko prejeli tudi pred prejemom zdravila LOQTORZI v kombinaciji s kemoterapijo, da bi se preprečila in/ali zdravila slabost, bruhanje in drugi neželeni učinki, ki jih povzroča kemoterapija.
- Če jemljete, ste pred kratkim jemali ali bi lahko začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Med zdravljenjem ne jemljite drugih zdravil, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Nosečnost

- Če ste noseči, ne smete prejeti zdravila LOQTORZI, razen če vam ga zdravnik izrecno priporoča.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.
- Zdravilo LOQTORZI lahko povzroči škodljive učinke ali smrt vašega nerojenega otroka.
- Če ste ženska, ki lahko zanosi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj 4 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila LOQTORZI.

Dojenje

- Če dojite, se pred prejemom tega zdravila posvetujte z zdravnikom.
- V času zdravljenja z zdravilom LOQTORZI in še najmanj 4 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila LOQTORZI ne smete dojit.

- Ni znano, ali zdravilo LOQTORZI prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo LOQTORZI lahko v manjši meri vpliva na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, saj sta možna neželena učinka vrtoglavica ali utrujenost. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če niste prepričani, da se počutite dobro.

Zdravilo LOQTORZI vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«. Vendar pa se pred uporabo zdravila LOQTORZI zmeša z raztopino, ki vsebuje natrij. Če ste na dieti z nizko vsebnostjo soli, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo LOQTORZI vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 1,2 mg polisorbata 80 v vsaki 6-ml viali, kar je enako 0,2 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Če imate kakršno koli alergijo, obvestite svojega zdravnika.

3. Kako se daje zdravilo LOQTORZI

Zdravilo LOQTORZI vam bodo dajali v bolnišnici ali na kliniki pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje pri zdravljenju raka.

Priporočeni odmerek zdravila je 240 mg vsake 3 tedne. Zdravnik vam ga bo dal v obliki infuzije (kapalna infuzija) v veno. Prvič bo infuzija trajala približno 60 minut. Pri naslednjih odmerkih se lahko ta čas skrajša na približno 30 minut.

Zdravnik se bo odločil, koliko zdravljenj boste potrebovali.

Zdravilo LOQTORZI se daje v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku. Najprej boste dobili zdravilo LOQTORZI, nato pa še druga zdravila.

Če ste pozabili na termin prejema zdravila LOQTORZI

Takoj se obrnite na zdravnika ali bolnišnico, da se dogovorite za nov termin. Zelo pomembno je, da ne izpustite nobenega odmerka tega zdravila.

Če ste prenehali prejemati zdravilo LOQTORZI

Prenehanje zdravljenja lahko ustavi učinek zdravila. Ne prenehajte zdravljenja z zdravilom LOQTORZI, če se niste o tem prej pogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorilna kartica za bolnika

Ključne informacije iz tega navodila za uporabo boste našli v opozorilni kartici za bolnika, ki vam jo je dal zdravnik. Pomembno je, da opozorilno kartico za bolnika shranite in jo pokažete svojemu partnerju ali skrbnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V nadaljevanju so po pogostnosti navedeni resni neželeni učinki, ki lahko privedejo do hospitalizacije ali smrti.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- vnetje pljuč (pnevmonitis);
- vnetje kože (imunsko pogojene kožne reakcije);

- vnetje jeter (hepatitis);
- vnetje srčne mišice (miokarditis);
- vnetje mišic (miozitis);
- vnetje debelega črevesa (kolitis);
- vnetje nadledvičnih žlez (oslabljeno delovanje nadledvične žleze);
- vnetje ledvic (nefritis);
- znižano število trombocitov (imunsko pogojena trombocitopenija);
- vnetje ščitnice (hipertiroidizem/tiroiditis);
- vnetje ščitnice (hipotiroidizem);
- vnetje celic, ki proizvajajo inzulin (sladkorna bolezen/hiperglikemija);
- vnetje hipofize (hipofizitis);
- reakcije na infuzijo.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 oseb)

- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis);
- vnetje mehurja (cistitis);
- vnetje sklepov (artritis/artralgiya);

Težave v drugih delih telesa/drugi neželeni učinki, povezani z imunskim sistemom (pogostosti neželenih učinkov ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov o toripalimabu, vendar so o njih poročali pri tej skupini zdravil);

- vnetje možganov (encefalitis), ki lahko vključuje simptome zmedenosti, povišane telesne temperature, težav s spominom ali epileptičnih napadov;
- miastenjski sindrom, stanje, pri katerem mišice oslabijo in pride do hitre utrujenosti mišic;
- vnetje živcev, vključno z Guillain Barréjevim sindromom: simptomi lahko vključujejo oslabelost mišic rok in nog ali obraznih mišic, dvojni vid ter mravljinčenje v rokah in stopalih;
- rabdomioliza, simptomi lahko vključujejo togost mišic in sklepov ter mišične spazme;
- zavrnitev presajenega organa;
- vnetje uvee (uveitis).

Če se vam pojavi kateri koli od teh resnih neželenih učinkov, nemudoma poiščite nujno medicinsko pomoč ali se posvetujte z zdravnikom.

V kliničnih študijah s toripalimabom so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- zmanjšan apetit;
- izguba telesne teže;
- utrujenost (občutek utrujenosti);
- pireksija (zvišana telesna temperatura);
- kašelj;
- abdominalna bolečina (bolečina v trebuhu);
- bolečina;
- navzea (občutek slabosti);
- bruhanje;
- diareja/kolitis (vnetje debelega črevesa);
- zaprtje;
- nevropatija (poškodba živcev);
- anemija (nizko število rdečih krvnih celic);
- trombocitopenija (nizko število trombocitov v krvi, komponent, ki pomagajo pri strjevanju krvi);
- levkopenija (nizko število belih krvnih celic);
- nevtropenija (nizko število nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic);
- okužba zgornjih dihalnih poti (okužba nosu in grla);

- hiponatremija (nizke vrednosti natrija v krvi);
- hipoproteinemija (nizke vrednosti beljakovin v krvi);
- hipokaliemija (nizke vrednosti kalija v krvi, ki lahko povzročijo šibkost, mišične krče, mravljinčenje in motnje srčnega ritma);
- hiperglikemija (visoke vrednosti glukoze v krvi);
- hiperurikemija (visoke vrednosti sečne kisline v krvi, stranskega produkta metabolizma);
- hiperbilirubinemija (visoke vrednosti bilirubina v krvi, razgradnega produkta rdečih krvnih celic, ki lahko povzroči porumenelost kože in oči);
- proteinurijo (prekomerna količina beljakovin v urinu);
- hematurija (kri v urinu);
- izpuščaj, vključno z vnetjem kože, srbenjem, mehurjasto kožo, luščenjem ali ranami ter aknam podobnim težavam na koži;
- pruritis (srbenje);
- mišično-skeletne (mišične in kostne) bolečine;
- hipotiroidizem (zmanjšano delovanje žleze ščitnice, kar lahko povzroča utrujenost, povečanje telesne teže ter spremembe kože in las);
- aritmija (nenormalen ali nepravilen srčni utrip);
- nenormalni rezultati testov jetrnih funkcij;
- nenormalni rezultati testov delovanja ščitnice;
- nenormalni rezultati testov koncentracije lipidov v krvi;
- nenormalni rezultati testov analize urina;

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- bruhanje; napenjanje in napihnjen trebuh; refluks želodčne kisline; kri v blatu;
- zmanjšan pretok črevesne vsebine ali zapora črevesja;
- razjede ali pekoč občutek v ustih, dlesnih, grlu ali požiralniku; suha usta; zobobol;
- prekomerno delovanje ščitnice;
- mrzlica; gripi podobna bolezen;
- bolečine (v mišicah, kosteh, bezgavkah, prsnem košu);
- očne bolezni (suho ali srbeče oko, katarakta);
- okvara ledvic;
- kratka sapa; vnetje pljuč, tekočina okrog pljuč; krvavitev iz nosu, izkašljevanje krvi, kongestija ali draženje zgornjega dela dihalnih poti;
- zmanjšanje števila trombocitov (lažji nastanek modric ali krvavitev);
- težave s spanjem; sprememba razpoloženja;
- nočno znojenje; povečano znojenje;
- vnetje živcev, ki povzročajo odrevenelost, oslabeledost, mravljinčenje ali pekočo bolečino; glavobol; omotica;
- okužba pljuč, okužba sečil, okužba (neznana vrsta ali lokacija), okužbe ušes, glivična okužba ust, okužba z virusom herpesa;
- sprememba obarvanosti lis na koži (vključno z izgubo pigmentacije in vitiligom), izpadanje las, suha koža, sprememba barve las, povečana občutljivost na sončno svetlobo, luščenje kože ali rane;
- mišična oslabeledost;
- vnetje jeter;
- visok ali nizek krvni tlak; krvni strdki; bolečine zaradi raka;
- ušesne bolezni, bolečine v ušesih, zvonjenje v ušesih; izguba sluha; zamegljen vid;
- okužba pljuč, okužba zgornjega dela dihalnih poti, okužba sečil;

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- vnetje želodca;
- vnetje trebušne slinavke;
- sladkorna bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo;
- bolečine v mišicah;

- temperaturna intoleranca, žeja;
- težave z dihanjem, piskanje v pljučih, hripavost;
- kongestija sinusov, nenormalen zvok govora;
- reakcije, povezane z infundiranjem zdravila;
- sprememba občutka za okus; zaspanost; motnja govora;
- konjunktivitis, gingivitis, okužbe kože in podkožnega tkiva;
- vnetje sklepov; izbočen disk; mišični krči;
- bolečine v jetrih, vnetje žolčnika;
- zmanjšano izločanje hormonov, ki jih proizvajajo nadledvične žleze; vnetje hipofize, ki leži v sedlu možganskega dna; vnetje ščitnice;
- kopičenje tekočine okoli srca; vnetje srčne mišice; poškodba srčne mišice;
- tumorske krvavitve, ruptura tumorja;
- genitalni edem, edem modnika;
- vnetje očesa (ki povzroča boleče in pordelo oko), težave z usklajenim premikanjem oči; otekanje vidnega živca;
- alergijska reakcija.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 oseb)

- plini v črevesni steni, izguba občutka v ustih, otekel ali razbarvan jezik;
- vnetje plasti, ki pokrivajo pljuča; povečana količina izpljunka (izmečka);
- zadebelitev glasilk;
- divertikulitis;
- vnetje kože (zadebeljena, včasih luskasta rast kože; kronično srbenje ali luščenje kože; boleča koža);
- vnetje mišic, ki lahko vključuje bolečine v mišicah ali oslabelost mišic (miozitis) in je lahko povezano z izpuščanjem (dermatomiozitis);
- vnetje podkožnega maščevja, modrice na koži;
- prekomerno delovanje obščitnične žleze; zmanjšano delovanje hipofize;
- paraliza okončin, motnja pozornosti;
- izboklina aorte (anevrizma);
- nenormalna menstruacijska krvavitev;
- izcedek iz nožnice ali srbenje ali boleča koža zunaj nožnice;
- izguba sluha; občutek pomanjkanja ravnotežja;
- oteklina, srbenje očesnih vek; daljnovidnost;
- okužba (izbruh hepatitisa B);

Če se vam pojavi kateri koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Spremembe rezultatov testov

Zdravilo LOQTORZI lahko samo po sebi ali v kombinaciji z drugimi zdravili povzroči spremembe rezultatov preiskav, ki jih je opravil zdravnik. Ti vključujejo:

- nenormalne rezultate testov delovanja jeter (vključno z zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, gama-glutamil transferaze ali alkalne fosfataze v krvi);
- nenormalne rezultate testov delovanja ledvic (povečane vrednosti kreatinina ali drugih odpadnih snovi, sečne kisline, sečnine v krvi; povečano število celic ali vrednosti beljakovin v urinu, nenormalna količina odpadnih snovi v urinu);
- povečana vrednost encima, ki razgrajuje maščobe in encima, ki razgrajuje škrob;
- zmanjšana vrednost kalija, kalcija, natrija, magnezija, klorida, fosfata in beljakovin v krvi;
- povečana vrednost kalcija, kalija, magnezija, natrija ali fosfata v krvi;
- zvišana raven mišičnih encimov v krvi;
- nenormalni testi delovanja ščitnice; pozitivna protitelesa proti ščitnici; povečana telesna teža;
- nenormalne ravni lipidov in beljakovin v krvi;
- spremembe kislinsko-bazičnega ravnovesja v krvi;

- zmanjšano število več kot ene vrste krvnih celic (bele krvne celice, rdeče krvne celice, trombociti);
- povečano število belih krvnih celic, nevtrofilcev; nenormalno število eozinofilcev, povečano število trombocitov;
- povečanje ali zmanjšanje ravni hormonov endokrinih žlez v krvi;
- nenormalen izvid testiranja srca;

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila..

5. Shranjevanje zdravila LOQTORZI

Zdravilo LOQTORZI boste prejeli v bolnišnici ali na kliniki, zdravstveni delavci pa bodo odgovorni za njegovo shranjevanje.

Če ste dobili škatlo z zdravilom LOQTORZI, jo morate shranjevati na naslednji način:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Zdravilo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če razredčene raztopine po redčenju ne takoj, jo lahko hranite pri sobni temperaturi (od 20 °C do 25 °C) do največ 8 ur ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C do največ 24 ur od trenutka razredčitve zdravila do konca uporabe. Ta obdobja vključujejo čas od redčenja do konca dajanja.
- Zdravila ne uporabljajte, če vsebuje vidne delce.
- Morebitnega neuporabljenega zdravila ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi zahtevami. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo LOQTORZI

- Učinkovina je toripalimab.

Ena viala s 6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 240 mg toripalimaba.

Vsak ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 40 mg toripalimaba.

- Druge sestavine so citronska kislina monohidrat, manitol, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat (glejte poglavje 2 »Zdravilo LOQTORZI vsebuje natrij«) in voda za injekcije.

Izgled zdravila LOQTORZI in vsebina pakiranja

Zdravilo LOQTORZI se dobavlja kot bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina, ki je v osnovi brez vidnih delcev.

Zdravilo je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 1 stekleno vialo, ki vsebuje 6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Deutschland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Nederland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Eesti

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

Norge

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tlf: +353 89 942 9116

Ελλάδα

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

Österreich

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

España

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

Polska

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 30 14 40 00

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

Ireland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Ísland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Sími: +353 89 942 9116

Italia

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

Κύπρος

Topalliance Biosciences Europe Limited
Τηλ: +353 89 942 9116

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 35 22 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava

- Raztopino vizualno preglejte, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve. Raztopina je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta. Če opazite vidne delce, morate vialo zavreči.
- Pred intravensko aplikacijo je zdravilo LOQTORZI treba razredčiti.
- Potrebno količino zdravila LOQTORZI aspirirajte in ga počasi vbrizgajte v 100 ml vrečko za infundiranje, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem. Ne stresajte. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 1 mg/ml in 3 mg/ml.

Odmerjanje

- Razredčeno raztopino aplicirajte intravensko prek infuzijske črpalke, ki je opremljena s sterilnim linijskim filtrom (velikost por 0,2 ali 0,22 mikronov).
- Prva infuzija: infuzija naj traja vsaj 60 minut.
- Naslednje infuzije: če med prvo infuzijo ni prišlo do reakcij, povezanih z infuzijo, se lahko nadaljnje infuzije dajejo s trajanjem 30 minut.
- Po isti infuzijski liniji sočasno ni dovoljeno dajati drugih zdravil.
- Kadar se zdravilo LOQTORZI daje na isti dan kot kemoterapija, ga je treba dati pred kemoterapijo.

Morebitno neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi zahtevami.