

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel omfattas av utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 för information om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LOQTORZI 240 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 240 mg toripalimab.

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 40 mg toripalimab.

Toripalimab är en humaniserad monoklonal immunglobulin G4-(IgG4)-antikropp (mAb) som framställts i äggstocksceller från kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 6 ml injektionsflaska innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium och 0,2 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar till svagt opaliserande, färglös till svagt gul lösning, i huvudsak fri från synliga partiklar. Koncentratet till infusionsvätska, lösning, har ett pH-värde på 5,5-6,5 och en osmolalitet på 260-340 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

LOQTORZI, i kombination med cisplatin och gemcitabin, är avsett för första linjens behandling av vuxna patienter med recidiverande eller metastaserad nasofarynxcancer som inte är aktuell för kirurgi eller strålbehandling.

LOQTORZI, i kombination med cisplatin och paklitaxel, är avsett för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-resektabel avancerad, recidiverande eller metastaserad skivepitelcancer i esofagus.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska påbörjas och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Rekommenderad doseringsregim för LOQTORZI är 240 mg var tredje vecka som en intravenös infusion under 60 minuter för den första infusionen. Om inga signifikanta infusionsrelaterade reaktioner inträffat under den första infusionen kan de påföljande infusionerna administreras under 30 minuter.

Behandlingen ska fortsätta till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller upp till en maximal varaktighet på 24 månader.

Dosmodifieringar

Rekommenderade modifieringar för hantering av biverkningar anges i tabell 1.

Se produktresumén för andra läkemedel som ska användas i kombination med LOQTORZI.

Tabell 1: Rekommenderade behandlingsmodifieringar för LOQTORZI

Biverkning	Svårighetsgrad ¹	Behandlingsmodifieringar
Immunrelaterade biverkningar		
Pneumonit	Grad 2	Gör uppehåll ²
	Grad 3 och 4	Sätt ut permanent
Diarré/kolit	Grad 2 och 3	Gör uppehåll ²
	Grad 4	Sätt ut permanent
Hepatit	Aspartataminotransferas (ASAT)/ alanin-aminotransferas (ALAT) ökar till mer än 3 och upp till 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) eller Totalt bilirubin ökar till mer än 1,5 och upp till 3 gånger den övre normalgränsen (ULN)	Gör uppehåll ²
	ASAT eller ALAT ökar till mer än 5 gånger ULN eller Totalt bilirubin ökar till mer än 3 gånger ULN	Sätt ut permanent
Endokrinopatier	Binjurebarksinsufficiens eller hypofysit av grad 2-4	Gör uppehåll tills klinisk stabilitet uppnåts med hormonsättningsterapi ²
	Hypertyreos eller tyreoidit av grad 3 eller 4	Gör uppehåll tills kliniskt stabilt tillstånd uppnåts med lämplig medicinsk behandling
	Diabetes mellitus av grad 3-4	Gör uppehåll tills kliniskt stabilt tillstånd uppnåts med antihyperglykemisk (insulin) behandling
	Hypotyreos av grad 1-4	Hantera med hormonsättningsterapi utan avbrott för toripalimab
Nefrit med nedsatt njurfunktion	Förhöjt kreatinin i blodet av grad 2-3	Gör uppehåll ²
	Förhöjt kreatinin i blodet av grad 4	Sätt ut permanent
Exfoliativa dermatologiska tillstånd	Misstanke om Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	Gör uppehåll ²
	Bekräftat SJS, TEN eller DRESS	Sätt ut permanent

Biverkning	Svårighetsgrad ¹	Behandlingsmodificeringar
Immunrelaterade biverkningar		
Myokardit	Grad 2, 3 eller 4	Sätt ut permanent
Myosit	Grad 2-3	Gör uppehåll eller sätt ut permanent beroende på svårighetsgrad ²
	Grad 4	Sätt ut permanent
Övriga biverkningar (inklusive men inte begränsat till neurologisk toxicitet, pankreatit, irit, uveit, immunrelaterad cystit och immunrelaterad inflammatorisk artrit)	Grad 2-3	Gör uppehåll eller sätt ut permanent beroende på typ och svårighetsgrad ²
	Grad 4	Sätt ut permanent
Infusionsrelaterade reaktioner		
Infusionsrelaterade reaktioner	Grad 1 eller 2	Avbryt eller sänk infusionshastigheten
	Grad 3 eller 4	Avsluta infusionen. Sätt ut permanent

¹ Baserat på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemensamma terminologikriterier för biverkningar) (CTCAE) version 5.0

² Återuppta LOQTORZI hos patienter vid återgång till grad 0-1 efter nedtrappning av kortikosteroider. Sätt ut permanent om inte mindre än grad 1 inom 12 veckor efter påbörjad steroidbehandling eller om det inte går att minska prednison till 10 mg per dag eller mindre (eller motsvarande) inom 12 veckor efter påbörjad steroidbehandling, eller om endokrinopati inte kan stabiliseras kliniskt med hormonsättningsterapi.

Patientkort

Alla som förskriver LOQTORZI ska informera patienterna om patientkortet, som förklarar vad de ska göra om de får något symptom på immunrelaterade biverkningar. Läkaren ska förse alla patienter med ett patientkort.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inte tillräckliga data för patienter med gravt nedsatt njurfunktion avseende doseringsrekommendationer (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Det finns inte tillräckliga data för patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion avseende doseringsrekommendationer (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för LOQTORZI för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

LOQTORZI är endast avsett för intravenös användning och måste administreras genom infusion. Den första infusionen ska administreras under 60 minuter via en infusionspump genom ett in-line-filter (porstorlek 0,2 mikrometer eller 0,22 mikrometer). Om inga infusionsrelaterade reaktioner inträffat under den första infusionen kan de påföljande infusionerna administreras under 30 minuter.

Administrera inte andra läkemedel samtidigt via samma intravenösa slang.

Vid administrering samma dag som kemoterapi ska LOQTORZI administreras före kemoterapin. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder för användning

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Immunrelaterade biverkningar

Immunrelaterade biverkningar, som kan vara allvarliga eller dödliga, kan förekomma hos patienter som behandlas med antikroppar som blockerar PD-1/PD-L1 (programmerad celledödsprotein-1/programmerad dödsligand 1), inklusive toripalimab. Immunrelaterade biverkningar uppträder vanligen under behandling med PD-1/PD-L1-blockerande antikroppar, men symtom kan också uppträda efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar kan uppträda i alla organ eller vävnader och kan påverka fler än ett kroppssystem samtidigt. De viktiga immunrelaterade biverkningar som anges i detta avsnitt innefattar inte alla potentiella allvarliga och dödliga immunrelaterade reaktioner.

Tidig identifiering och hantering av immunrelaterade biverkningar är avgörande för att säkerställa säker användning av PD-1/PD-L1-blockerande antikroppar. Patienterna ska övervakas noga med avseende på symtom och tecken på immunrelaterade biverkningar. Klinisk kemi inklusive leverenzym, kreatinin och sköldkörtelfunktion ska utvärderas vid behandlingsstart och regelbundet under behandlingen. Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar ska lämplig utredning inledas för att utesluta alternativa etiologier, inklusive infektion. Medicinsk behandling ska sättas in omedelbart, och specialist ska konsulteras om så är lämpligt.

Toripalimab ska sättas ut tillfälligt eller permanent beroende på biverkningens typ och svårighetsgrad (se avsnitt 4.2). Om behandling med toripalimab måste sättas ut tillfälligt eller permanent ska systemisk kortikosteroidbehandling administreras (1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande) tills förbättring till grad 1 eller lägre. Vid misstanke om myokardit ska steroider i hög dos sättas in (t.ex. metylprednisolon 1 g/dag intravenöst i 3-5 dagar). Vid förbättring till grad 1 eller lägre, påbörja nedtrappning av kortikosteroider. Överväg administrering av andra systemiska immunsuppressiva medel hos patienter vars immunrelaterade biverkningar inte kontrolleras med kortikosteroidbehandling. Hormonersättningsterapi för endokrinopatier ska sättas in när så är motiverat.

Behandling med toripalimab kan återupptas inom 12 veckor efter den sista dosen toripalimab om biverkningen återgår till grad ≤ 1 och kortikosteroiddosen har minskats till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag.

Behandling med toripalimab måste sättas ut permanent för alla immunrelaterade biverkningar av grad 3 som är återkommande och för all immunrelaterad biverkningstoxicitet av grad 4, med undantag av endokrinopatier som kontrolleras med ersättningshormoner (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Riktlinjer för hantering av toxicitet vid biverkningar som inte nödvändigtvis kräver systemiska steroider (t.ex. endokrinopatier och hudreaktioner) diskuteras nedan.

Data från observationsstudier tyder på att patienter med redan förekommande autoimmun sjukdom kan ha en ökad risk för immunmedierade biverkningar efter immunbehandling med checkpointhämmare, jämfört med patienter utan redan förekommande autoimmun sjukdom. Dessutom var skov av den underliggande autoimmuna sjukdomen frekvent förekommande, men majoriteten av skoven var milda och hanterbara.

Immunrelaterad pneumonit

Toripalimab kan orsaka immunrelaterad pneumonit (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på pneumonit. Misstänkt pneumonit ska bekräftas med röntgen och andra orsaker ska uteslutas. Patienterna ska behandlas med modifierad toripalimabbehandling och kortikosteroider enligt klinisk indikation (se avsnitt 4.2 och anvisningar för kortikosteroidbehandling i avsnitt 4.4 ovan).

Immunrelaterad kolit

Toripalimab kan orsaka immunrelaterad kolit som kan yttra sig som diarré (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på kolit och behandlas med modifierad toripalimabbehandling, medel mot diarré och kortikosteroider enligt klinisk indikation (se avsnitt 4.2 och anvisningar för kortikosteroidbehandling i avsnitt 4.4 ovan). Vid kortikosteroidresistent kolit bör man överväga att upprepa infektionsutredningen för att utesluta alternativa etiologier. Infektion/reaktivering av cytomegalovirus (CMV) har rapporterats hos patienter som får andra PD-1/PD-L1-blockerande antikroppar med kortikosteroidrefraktär immunrelaterad kolit.

Hepatotoxicitet och immunrelaterad hepatit

Toripalimab kan orsaka immunrelaterad hepatit (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på förändringar i leverfunktionen med jämna mellanrum och enligt indikation, baserat på klinisk utvärdering. Patienterna ska behandlas med modifierad toripalimabbehandling (se avsnitt 4.2) och kortikosteroider enligt klinisk indikation (se anvisningar för kortikosteroidbehandling i avsnitt 4.4 ovan).

Immunrelaterade endokrinopatier

Binjurebarksinsufficiens

Toripalimab kan orsaka primär eller sekundär binjurebarksinsufficiens (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på binjurebarksinsufficiens. Vid binjurebarksinsufficiens av grad 2-4 ska toripalimab sättas ut tills patienten är kliniskt stabil på fysiologisk hormonersättningsterapi (se avsnitt 4.2).

Hypofysit

Toripalimab kan orsaka immunrelaterad hypofysit (se avsnitt 4.8). Hypofysit kan ge akuta symtom som förknippas med masseffekter, t.ex. huvudvärk, fotofobi eller synfältsdefekter. Hypofysit kan orsaka hypopituitarism. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på hypofysit. Vid hypofysit av grad 2-4 ska toripalimab sättas ut tills patienten är kliniskt stabil på fysiologisk hormonersättningsterapi (se avsnitt 4.2).

Sköldkörtelrubbningar

Toripalimab kan orsaka immunrelaterade sköldkörtelrubbningar (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på sköldkörtelrubbningar före och regelbundet under behandlingen, baserat på klinisk utvärdering.

Hypotyreos kan hanteras med substitutionsbehandling utan uppehåll i behandlingen med toripalimab och utan kortikosteroider (se avsnitt 4.2). Sköldkörtelinflammation kan förekomma med eller utan samtidig sköldkörteldysfunktion. Sköldkörtelinflammation och hypertyreos kan behandlas symtomatiskt, vilket kan innefatta suppression av sköldkörteln och/eller kortikosteroidbehandling vid akut sköldkörtelinflammation. Toripalimab ska sättas ut tillfälligt vid tyreoidit eller hypertyreos av

grad ≥ 3 tills den kontrolleras med medicinsk behandling och patienten är kliniskt stabil. Patienterna ska övervakas med avseende på hypotyreos som kan följa efter hypertyreos eller sköldkörtelinflammation. Sköldkörtelfunktionen och hormonnivåerna ska övervakas för att säkerställa lämplig hormonersättning.

Diabetes mellitus typ 1 som kan leda till diabetisk ketoacidosis

Toripalimab kan orsaka immunrelaterad diabetes mellitus typ I (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på hyperglykemi eller andra tecken och symtom på diabetes. Insulinbehandling ska påbörjas för diabetes mellitus typ I enligt klinisk indikation och toripalimab ska avbrytas hos patienter med hyperglykemi av grad ≥ 3 . Behandling med toripalimab kan återupptas när diabetes är kontrollerad med medicinsk behandling inklusive insulinbehandling och patienten är kliniskt stabil (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterad nefrit

Toripalimab kan orsaka immunrelaterad nefrit (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på förändringar i njurfunktionen och andra orsaker till nedsatt njurfunktion ska uteslutas. Toripalimabbehandlingen ska modifieras (se avsnitt 4.2) och kortikosteroider sätts in om det är kliniskt indicerat (se anvisningar för kortikosteroidbehandling i avsnitt 4.4 ovan).

Immunrelaterade hudbiverkningar

Toripalimab kan orsaka immunrelaterad klåda eller dermatit (se avsnitt 4.8). Exfoliativ dermatit, inklusive Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom samt toxisk epidermal nekrolys har rapporterats hos patienter som får PD-1/PD-L1-blockerande antikroppar.

Patienterna ska övervakas med avseende på hudbiverkningar och hanteras med modifieringar av toripalimabbehandlingen (se avsnitt 4.2) och kortikosteroider enligt klinisk indikation (se anvisningar för kortikosteroidbehandling i avsnitt 4.4 ovan).

Immunrelaterad myokardit

Toripalimab kan orsaka immunrelaterad myokardit (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på myokardit. Vid misstanke om myokardit ska steroider i hög dos omedelbart sättas in och kardiologisk konsultation med diagnostisk utredning i enlighet gällande kliniska riktlinjer ska omedelbart påbörjas. Patienterna ska hanteras med modifieringar av toripalimabbehandlingen (se avsnitt 4.2) och kortikosteroider enligt klinisk indikation (se anvisningar för kortikosteroidbehandling i avsnitt 4.4 ovan). Överväg tillägg av immunsuppressiva medel om händelsen inte förbättras inom 48 timmar efter påbörjad kortikosteroidbehandling.

Immunrelaterad myosit

Toripalimab kan orsaka immunrelaterad myosit (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på myosit. Vid misstänkt myosit ska seriell övervakning av aldolas och kreatinkinas sättas in och diagnostisk utredning i enlighet gällande kliniska riktlinjer övervägas. Patienterna ska hanteras med modifieringar av toripalimabbehandlingen (se avsnitt 4.2) och kortikosteroider enligt klinisk indikation (se anvisningar för kortikosteroidbehandling i avsnitt 4.4 ovan).

Övriga immunrelaterade biverkningar

Med tanke på toripalimabs verkningsmekanism kan andra potentiella immunrelaterade biverkningar uppstå, inklusive potentiellt allvarliga händelser (t.ex. encefalit, demyeliniserande neuropati [inklusive Guillain-Barrés syndrom] myasteniskt syndrom, sarkoidos, vaskulit, rabdomyolys). Kliniskt betydelsefulla immunrelaterade biverkningar som rapporterats hos mindre än 1 % av patienterna som behandlats med toripalimab i de kliniska studierna är bland annat pankreatit, irit, uveit, immunrelaterad inflammatorisk artrit och immunrelaterad cystit. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på immunrelaterade biverkningar och hanteras med modifieringar av toripalimabbehandlingen (se avsnitt 4.2) och kortikosteroider enligt klinisk indikation (se anvisningar för kortikosteroidbehandling i avsnitt 4.4 ovan).

Transplantatrelaterade biverkningar

Avstötning av solida organtransplantat har rapporterats efter marknadsintroduktionen hos patienter som behandlats med PD-1-hämmare. Behandling med toripalimab kan öka risken för avstötning hos mottagare av solida organtransplantat. Fördelarna med behandling med toripalimab jämfört med risken för eventuell organavstötning ska övervägas för dessa patienter.

Dödliga och andra allvarliga komplikationer kan uppstå hos patienter som genomgått en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) före eller efter behandling med en PD-1/PD-L1-blockerande antikropp. Transplantatrelaterade komplikationer är bland annat hyperakut transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host-disease, GvHD), akut GvHD, kronisk GvHD, hepatisk veno-ocklusiv sjukdom efter konditionering med reducerad intensitet och steroidkrävande febersyndrom utan identifierad infektiös orsak. Dessa komplikationer kan uppstå trots mellanliggande behandling mellan PD-1/PD-L1-blockad och allogen HSCT. Följ upp patienterna noga för att upptäcka tecken på transplantatrelaterade komplikationer och ingrip omedelbart. Överväg nyttan kontra riskerna med behandling med en PD-1/PD-L1-blockerande antikropp före eller efter en allogen HSCT.

Infusionsrelaterade reaktioner

Toripalimab kan orsaka allvarliga och potentiellt livshotande infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner. Patienterna ska hanteras genom modifieringar av behandlingen med toripalimab och understödjande vård enligt klinisk indikation (se avsnitt 4.2). För patienter med infusionsrelaterade reaktioner kan premedicinering med febernedsättande medel och antihistaminer övervägas för att minska risken för efterföljande infusionsreaktioner.

Patienter som utesluts från kliniska studier

Patienter med aktiva infektioner (aktiv tuberkulos eller hepatit B eller C eller hiv-infektion), nedsatt immunförsvar (systemiska kortikosteroider > 10 mg prednisonequivivalenter dagligen inom 2 veckor före randomiseringen), aktiva, systemiska autoimmuna sjukdomar (med undantag för kontrollerad hypotyreos och diabetes mellitus), aktiva eller obehandlade metastaser i centrala nervsystemet, ECOG funktionsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group performance status [ECOG PS]) ≥ 2 , eller en historik med interstitiell lungsjukdom var inte lämpliga som deltagare i kliniska studier av toripalimab. Det finns begränsat med information om patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

I avsaknad av data ska toripalimab användas med försiktighet till dessa populationer efter noggrann utvärdering av nyttan och riskerna för patienten.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller 1,2 mg polysorbat 80 per 6 ml injektionsflaska motsvarande 0,2 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts. Eftersom toripalimab avlägsnas från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metaboliska läkemedelsinteraktioner. Toripalimab är inte ett substrat för cytokrom P450 eller transportörer av aktiva substanser. Toripalimab är inte ett cytokin och det är osannolikt att det är en cytokinmodulator. Dessutom förväntas inte någon farmakokinetisk (PK) interaktion mellan toripalimab och småmolekylära aktiva substanser. Det finns inga belägg för interaktioner medierade av icke-specifik clearance av lysosomnedbrytning för antikroppar.

Undvik att använda systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva medel innan behandling med toripalimab påbörjas på grund av deras potentiella påverkan på toripalimabs farmakodynamiska aktivitet och effekt. Systemiska kortikosteroider eller andra immunsuppressiva medel kan dock användas efter påbörjad behandling med toripalimab för att behandla immunrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4). När toripalimab används i kombination med kemoterapi kan premedicinering med

kortikosteroider också användas som antiemetisk profylax och/eller för att lindra kemoterapirelaterade biverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med toripalimab och i minst 4 månader efter den sista dosen toripalimab.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av toripalimab hos gravida kvinnor. Inga djurstudier har utförts med toripalimab. Djurstudier har dock visat att hämning av PD-1/PD-L1-vägen kan leda till ökad risk för immunrelaterad avstötning av det växande fostret och leda till fosterdöd (se avsnitt 5.3). Humant immunglobulin G4 (IgG4) har konstaterats passera placentabarriären. Därför kan toripalimab potentiellt överföras från modern till det växande fostret. Toripalimab ska inte användas under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder effektiv preventivmetod, såvida inte den kliniska nyttan överväger den potentiella risken.

Amning

Det är okänt om toripalimab utsöndras i bröstmjolk. Det är känt att antikroppar (inklusive IgG4) utsöndras i human mjölk och en risk för det ammade nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med toripalimab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan. Om en kvinna väljer att behandlas med toripalimab ska hon instrueras att inte amma medan hon behandlas med toripalimab och under minst 4 månader efter den sista dosen toripalimab.

Fertilitet

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av toripalimab på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Toripalimab har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Hos vissa patienter har yrsel och trötthet rapporterats efter administrering av toripalimab (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Toripalimab i kombination med platinainnehållande kemoterapi (se avsnitt 4.2)

Säkerheten för toripalimab i kombination med platinainnehållande kemoterapi har utvärderats hos 403 patienter med NPC eller skivepitelcancer i matstrupen (OSCC) som fått 240 mg toripalimab var 3:e vecka i JUPITER-02 eller JUPITER-06. Mediantiden för behandlingen hos dessa patienter var 6,5 månader (intervall 1 dag till 2,1 år). De frekvenser som anges nedan och i tabell 2 baseras på alla rapporterade läkemedelsbiverkningar, oavsett prövarens bedömning av orsakssamband. I denna patientpopulation var de vanligaste biverkningarna anemi (44,9 %), leukopeni (41,7 %), neutropeni (39,0 %), trombocytopeni (30,3 %), illamående (29,8 %), kräkningar (27,3 %), minskad aptit (23,8 %), utslag (23,8 %), trötthet (23,6 %), avvikande levervärden (22,3 %), hypotyreos (18,4 %), förstoppning (16,6 %), neuropati (15,1 %), kolit (14,1 %), feber (13,6 %), hosta (11,4 %), klåda (11,4 %), minskad kreatininclearance (11,2 %) och hyponatremi (10,2 %). Incidensen av biverkningar av grad 3-5 hos patienter med NPC var 81,5 % för kombinationsbehandling med toripalimab och 83,9 % för enbart kemoterapi och hos patienter med OSCC var frekvensen 24,9 % för kombinationsbehandling med toripalimab och 13,6 % för enbart kemoterapi.

Biverkningar i tabellform

Biverkningar som observerats i kliniska studier av toripalimab som monoterapi eller i kombination med kemoterapi anges i tabell 2. Biverkningarna redovisas efter organsystemklass och efter frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100 < 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000 < 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000 < 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 omfattar endast behandlingsrelaterade biverkningar. Biverkningsfrekvenserna från kliniska studier baseras på frekvenser av biverkningar oavsett orsak, där en del av händelserna för en biverkning kan ha andra orsaker än läkemedlet, t.ex. sjukdomen, andra läkemedel eller orelaterade orsaker. Biverkningar som rapporterats i kliniska studier är sorterade efter organsystemklass och efter frekvens.

Säkerhetsdata baseras på 1 514 patienter som exponerats för toripalimab (av vilka 1 100 patienter exponerades för monoterapi med toripalimab och 514 patienter fick läkemedlet tillsammans med kemoterapi) med en genomsnittlig (intervall 0,03 månader till 35,9 månader) exponeringstid för toripalimab på 7,0 månader och en medianexponeringstid på 3,7 månader (interkvartilintervall 8,7 månader) i 15 kliniska fas 1-, 2- eller 3-studier. Se avsnitt 5.1 för information om demografi och baslinjekaraktistika för deltagarna i de kliniska huvudstudierna.

När toripalimab administreras i kombination med kemoterapi ska produktresumén för respektive komponent i kombinationsterapin läsas innan behandlingen påbörjas.

Tabell 2: Biverkningar hos patienter som behandlats med toripalimab

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	övre luftvägsinfektion
Vanliga	lunginflammation, urinvägsinfektion, infektion (ej specificerad avseende lokalisering eller patogen), öroninfektioner ¹ , tand- och orala mjukdelinfektioner ² , herpes simplex/herpes zoster-infektion
Mindre vanliga	konjunktivit, gingivit, infektioner i hudvävnad och subkutan vävnad ³ , hudinfektioner, bakteriemi, tåinfektion, paronyki/dermatofytos i naglar, osteomyelit, lungtuberkulos
Sällsynta	divertikulit, reaktivering av hepatit B, muskelabscess, urosepsis
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inklusive cystor och polyper)	
Vanliga	tumörsmärta
Mindre vanliga	tumörblödning, tumörruptur
Sällsynta	myelodysplastiskt syndrom
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	anemi, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni
Vanliga	leukocytos, neutrofil, lymfopeni
Mindre vanliga	koagulopati, benmärgssvikt, myelosuppression
Sällsynta	eosinopeni, pancytopeni
Immunsystemet	
Mindre vanliga	överkänslighet/serumsjuka
Endokrina systemet	
Mycket vanliga	hypotyreos
Vanliga	hypertyreos

Mindre vanliga	sköldkörtelinflammation, binjurebarksinsufficiens/kortisolsänkning, sköldkörtelsjukdom (exklusive hypotyreoos och hypertyreoos), hypofysit/empty sella-syndrom
Sällsynta	hyperparatyreoos, hypopituitarism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	minskad aptit, hyponatremi, viktnedgång, hypoproteinemi, hyperglykemi, hypokalemi, hyperurikemi/gikt
Vanliga	hypokloremi, hypomagnesemi, hypokalcemi, hypofosfatemi, hyperkalcemi, hyperkalcemi, hypoglykemi, dehydrering
Mindre vanliga	elektrolytrubbning, hyperfosfatemi, hypernatremi, syra-basrubbning ⁴ , diabetes mellitus, undernäring, hypovolemi
Sällsynta	hypolipidemi
Psykiatriska tillstånd	
Vanliga	hypersomni/insomni
Mindre vanliga	depression/dysfori, ångest
Sällsynta	psykisk störning, ticks
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	neuropati ⁵
Vanliga	yrsel, huvudvärk, neurotoxicitet, dysgeusi
Mindre vanliga	somnolens, synkope, encefalopati, epilepsi, tremor, minnesstörning, dysartri, nervsystemstörning, talstörning
Sällsynta	uppmärksamhetsstörning, intrakraniell blödning, paraplegi
Ögon	
Vanliga	dimsyn
Mindre vanliga	ögoninflammation ⁶ , ögonrörelsestörning, papillödem
Sällsynta	blefarit, glaukomatocyklitisk kris, hypermetropi, näthinneblödning
Öron och balansorgan	
Vanliga	öronsjukdomar ⁷
Mindre vanliga	yrsel, dövhet
Hjärtat	
Mycket vanliga	arytmi ⁸
Mindre vanliga	perikardiell utgjutning, hjärtsvikt/hjärt dysfunktion, myokardit/immunmedierad myokardit, myokardskada/myokardischemi, obehag i hjärtat
Sällsynta	aortaklaffsjukdom, hjärtsjukdom
Blodkärl	
Vanliga	hypertoni, hypotoni/ortostatisk hypotoni, emboli och trombos
Mindre vanliga	veninflammation
Sällsynta	aortaaneurysm, rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	hosta
Vanliga	dyspné, pneumoni/immunmedierad lungsjukdom/interstitiell lungsjukdom, övre luftvägssjukdomar ⁹ , hemoptys, epistaxis, pleurautgjutning, hicka, dysfoni, allergisk rinit
Mindre vanliga	nästäppa, andningssvikt, bronkospasm, bihålesjukdom, aspirationspneumoni, ökat sputum, trakeoesofageal fistel
Sällsynta	hydrothorax, pleurit, stämbandsförtjockning
Magtarmkanalen	

Mycket vanliga	illamående/dyspepsi/uppstötning, kräkningar, förstoppning/dyschezi, kolit/diarré, buksmärta
Vanliga	stomatit, spänd buk/flatulens, muntorrhet, dysfagi, tandvärk, gastrointestinal blödning, gastroesofageal refluxsjukdom/hyperklorhydri
Mindre vanliga	tarmobstruktion/subileus, gastrit, gastroenterit, esofagusobstruktion, pankreatit, proktalgi, magsjukdom, magsår, magtarmsjukdom, gastrisk dilatation, gastrisk fistel, oral hypestesi
Sällsynta	fekalom, esofagussår, pankreassjukdom, pneumatosis intestinalis, svullen tunga, missfärgning av tungan
Lever och gallvägar	
Mycket vanliga	hyperbilirubinemi/gulsot
Vanliga	hepatit ¹⁰ , ökad total mängd gallsyra
Mindre vanliga	leversmärta, kolecystit, leversteatos
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	utslag ¹¹ , klåda
Vanliga	alopeci, vitiligo, pigmentstörning
Mindre vanliga	nattliga svettningar, hudsjukdomar, hudflagning, hyperhidros, torr hud, hudsår, hårfärgsförändringar, psoriasis, ljuskänslighetsreaktioner, hyperpigmentering av huden
Sällsynta	dermatomyosit, leukodermi, neurodermatit, onychomadesis, hudsmärta, pannikulit, pemfigus, senil purpura, telangiektasi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	muskuloskeletal smärta
Vanliga	muskelsvaghet, artrit/minskat ledrörelseomfång/periartit
Mindre vanliga	muskelspasmer, diskprotrusion, myosit
Sällsynta	knöl i extremitet
Njurar och urinvägar	
Mycket vanliga	proteinuri, hematuri
Vanliga	njurskada/nefropati
Mindre vanliga	pollakiuri, hydronefros, pyelektasi, ureterdilatation
Sällsynta	icke-infektiös cystit, hydroureter, immunmedierad njurfunktionsnedsättning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	benign prostatahyperplasi, smärta i bröstkörtel, genitalt ödem, skrotalt ödem
Sällsynta	hypomenorré, menorragi, menstruationsstörning, oregelbunden menstruation, prostataförkalkning, vulvovaginal inflammation
Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället	
Mycket vanliga	trötthet, feber, smärta ¹²
Vanliga	ödem, influensaliknande sjukdom, ansiktsödem, frossa, ögonbesvär ¹³
Mindre vanliga	ansiktssmärta, svullnad, temperaturintolerans, törst
Sällsynta	reaktioner på administreringsstället, hyperplasi, smärta kopplad till medicinteknisk produkt, sekretion
Undersökningar och provtagningar	
Mycket vanliga	avvikande levervärden, avvikande sköldkörtelvärden, förhöjda eller sänkta lipider, onormal urinanalys ¹⁴

Vanliga	minskad renal kreatininclearance, minskat kreatinfosfokinas i blodet/ökat kreatinfosfokinas i blodet, ökat laktatdehydrogenas i blodet, ökat amylas, onormalt lymfocytantal/onormalt monocytantal, ökat alkaliskt fosfatas i blodet, ökat urea i blodet, viktökning, ökat lipas, onormalt elektrokardiogram, ökat C-reaktivt protein, positivitet för ockult blod, onormal hjärtutredning ¹⁵
Mindre vanliga	ökat antal blodplättar, positivitet för antikroppar mot tyreoida, onormalt antal eosinofiler, ökat prolaktin i blodet, minskat testosteron i blodet, ökat follikelstimulerande hormon i blodet, ökat luteiniserande hormon i blodet, minskad urinproduktion
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Mindre vanliga	infusionsrelaterad reaktion, kontusion/muskelskada, revbensfraktur

Följande termer representerar en grupp av relaterade händelser som beskriver ett medicinskt tillstånd snarare än en enskild händelse.

¹Öroninfektioner inkluderar mastoidit, myringit och otitis media

²Infektioner i tänder och mjukdelar i munnen omfattar oral kandidos, perikoronit och parodontit.

³Infektioner i hud och subkutan vävnad omfattar cellulit, follikulit och subkutan abscess.

⁴Syra-basrubbnings omfattar metabolisk acidosis, metabolisk alkalos och metabolisk störning.

⁵Neuropati omfattar anestesi, anosmi, myrkrypningar, hypestesi, Lhermittes tecken, nervskada, perifer neuropati, parestesi, parosmi, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, peroneuspares, tungförlamning, abducensnervstörning, abducensnervskada och stämbandsförlamning.

⁶Ögoninflammation omfattar ögoninflammation, irit, keratit och uveit.

⁷Öronbesvär inkluderar öronsmärta, besvär i örontrumpeten, hypakusi, inflammation i mellanörat, otorré och tinnitus.

⁸Baserat på standardfråga som inkluderar bradyarytmier och takyarytmier.

⁹Övre luftvägsbesvär omfattar katarr, torr hals, larynxödem, larynxsmärta, nästäppa, rinalgia, rinorré och halsirritation.

¹⁰Hepatit omfattar läkemedelsinducerad leverskada, leversvikt, onormal leverfunktion och immunmedierad hepatit.

¹¹Utslag omfattar dermatit, akneiform dermatit, allergisk dermatit, läkemedelsutslag, eksem, erytem, erythema multiforme, handdermatit, palmar-plantar erythrodysestesisyndrom, papel, utslag, erytematöst utslag, generaliserat utslag, makulo-papulöst utslag, papulöst utslag, pruritiskt utslag, pustulöst utslag, vesikulärt utslag, hudplack och urtikaria.

¹²Smärta inkluderar obehag i bröstet, bröstsmärta, ögonsmärta, lymfkörtelvärk, bröstsmärta som inte är hjärtrelaterad och smärta.

¹³Ögonsjukdomar inkluderar grå starr, diplopi, torra ögon, ögonklåda och ögonsvullnad.

¹⁴Onormal urinanalys inkluderar bilirubin i urinen, kristall i urinen, glukos i urinen, förhöjt urea i urinen, cylindrar i urinen, förekommande cylindrar i urinen, urinsediment, förhöjt bilirubin i urinen, ketonroppar i urinen, förhöjt urobilinogen i urinen och vita blodkroppar i urinen.

¹⁵Onormal hjärtutredning inkluderar ökat kreatinfosfokinas MB i blodet, ökad natriuretisk peptid i hjärnan och ökat troponin.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Data för följande immunrelaterade biverkningar baseras på 403 patienter som fick toripalimab i dosen 240 mg var tredje vecka i kombination med kemoterapi med platina och gemcitabin (n=146) eller i kombination med cisplatin och paklitaxel (n=257). Riktlinjerna för hantering av dessa biverkningar beskrivs i avsnitt 4.2 och 4.4.

Immunrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4)

Immunrelaterad pneumonit

Immunrelaterad pneumonit förekom hos 3,2 % (13/403) av patienterna som fick toripalimab i JUPITER-02 och JUPITER-06, inklusive, 2 (0,5 %) biverkningar av grad 3 och 7 (1,7 %) biverkningar av grad 2. Mediantiden till debut av pneumonit var 5,4 månader (intervall 1,3 till 16,6 månader). Mediandurationen var 2,8 månader (intervall 0,8 till 20,9 månader). Kortikosteroider administrerades till 69,2 % (9/13) av patienterna. Toripalimab sattes ut permanent hos 3 (0,7 %) och tillfälligt hos 5 (1,2 %) patienter. Immunrelaterad pneumonit läkte ut hos 31,0 % (4/13) patienter.

Immunrelaterad kolit

Immunrelaterad kolit förekom hos 0,7 % (3/403) av patienterna som fick toripalimab i JUPITER-02 och JUPITER-06, inklusive 2 (0,5 %) biverkningar av grad 3 och 1 (0,2 %) biverkningar av grad 2. Mediantiden till debut av kolit var 3,7 månader (intervall 1,5 till 5,1 månader). Mediandurationen var 1,3 månader (intervall 1,3 till 1,3 månader). Kortikosteroider administrerades till 66,7 % (2/3) av dessa patienter. Toripalimab sattes ut permanent hos 2 (0,5 %) och tillfälligt hos 1 (0,2 %) patient. Immunrelaterad kolit läkte ut hos 33 % (1/3) av dessa patienter.

Hepatotoxicitet och immunrelaterad hepatit

Immunrelaterad hepatit förekom hos 2,0 % (8/403) av patienterna som fick toripalimab i JUPITER-02 och JUPITER-06, inklusive 2 (0,5 %) biverkningar av grad 4, 5 (1,2 %) biverkningar av grad 3 och 1 (0,2 %) biverkning av grad 2. Mediantiden till debut av hepatit var 4,0 månader (intervall 0,7 till 22,7 månader). Mediandurationen var 0,6 månader (intervall 0,4 till 3,2 månader). Kortikosteroider administrerades till 7 av de 8 (87,5 %) patienterna. Toripalimab sattes ut permanent hos 5 (1,2 %) och tillfälligt hos 2 (0,5 %) patienter. Immunrelaterad hepatit läkte ut hos 87,5 % (7/8) av dessa patienter.

Immunrelaterade endokrinopater

Immunrelaterad binjurebarksinsufficiens förekom hos 0,2 % (1/403) av patienterna som fick toripalimab i JUPITER-02 och JUPITER-06, inklusive 1 (0,2 %) biverkning av grad 3. Mediantiden till debut av biverkningen var 2,0 månader. Kortikosteroider administrerades till denna patient. Toripalimab sattes ut permanent.

Sköldkörtelinflammationen förekom hos 2,0 % (8/403) av patienterna som fick toripalimab i JUPITER-02 och JUPITER-06, inklusive 4 (1,0 %) biverkningar av grad 2 och 4 (1,0 %) biverkningar av grad 1. Mediantiden till debut av sköldkörtelinflammation var 5,9 månader (intervall 0,7 till 13,5 månader). Mediandurationen var 11,7 månader (intervall 7,4 till 17,8 månader). Kortikosteroider krävdes hos 1/8 (12,5 %) av patienterna och hormonsubstitution hos 5/8 (62,5 %). Toripalimab sattes ut permanent hos 1/403 (0,2 %) patient och tillfälligt hos 1/403 (0,2 %) patient. Sköldkörtelinflammationen läkte ut hos 12,5 % (1/8) av dessa patienter.

Hos patienter som fick toripalimab i JUPITER-02 och JUPITER-06 förekom hypertyreos hos 2,0 % (8/403) av patienterna, varav samtliga var biverkningar av grad 1. Mediantiden till debut av hypertyreos var 6,5 månader (intervall 1,5 till 12,5 månader). Mediandurationen var 1,4 månader (intervall 0,7 till 3,7 månader).

Hypotyreos förekom hos 17,1 % (69/403) av patienterna som fick toripalimab i JUPITER-02 och JUPITER-06, inklusive 46 (11,4 %) biverkningar av grad 2 och 23 (5,7 %) biverkningar av grad 1. Mediantiden till debut av hypotyreos var 5,9 månader (intervall 1,2 till 20,7 månader). Mediandurationen var 3,2 månader (intervall 0,4 till 30,6 månader). Substitutionsbehandling med sköldkörtelhormoner krävdes hos 72,5 % (50/69) av patienterna och ingen patient behövde behandling med kortikosteroider. Kortikosteroider administrerades till 1/69 (1,4 %) patienter. Ingen patient avslutade behandlingen permanent och 1,2 % (5/403) av patienterna sköt upp behandlingen med toripalimab.

Diabetes mellitus förekom hos 0,2 % (1/403) av patienterna som fick toripalimab i JUPITER-02 och JUPITER-06, inklusive 1 (0,2 %) biverkningar av grad 3 och inga biverkningar av grad 2. Mediantiden till debut av diabetes mellitus var 0,7 månader. Patienten fick inte kortikosteroider utan behandlades med insulin. Patienten avslutade inte behandlingen med toripalimab permanent och inget behandlingsuppehåll gjordes.

Hos patienter som fick toripalimab i JUPITER-02 och JUPITER-06 förekom hypofysit hos 0,2 % (1/403) av patienterna med 1 (0,2 %) biverkning av grad 2. Tiden till debut av hypofysit var 23,7 månader. Kortikosteroider administrerades och patienten avslutade inte behandlingen med toripalimab permanent och inget uppehåll i doseringen gjordes.

Immunrelaterade hudbiverkningar

Immunrelaterade hudbiverkningar förekom hos 9,4 % (38/403) av patienterna som fick toripalimab i JUPITER-02 och JUPITER-06, inklusive 12 biverkningar av grad 3 (3,0 %) och 8 biverkningar av grad 2 (2,0 %). Mediantiden till debut av immunrelaterade hudbiverkningar var 1,0 månad (intervall 0,1 till 23,1 månader). Mediandurationen var 1,2 månader (intervall 0,1 till 13,1 månader). Systemiska kortikosteroider krävdes för 18,4 % (7/38) av patienterna med immunrelaterade hudbiverkningar. Immunrelaterade hudbiverkningar ledde till permanent eller tillfällig utsättning av toripalimab hos 1,5 % (6) av patienterna. Immunrelaterade hudbiverkningar läkte ut hos 73,7 % (28/38) av dessa patienter.

Immunrelaterad myokardit

Immunrelaterad myokardit förekom hos 0,7 % (3/403) av patienterna som fick toripalimab i JUPITER-02 och JUPITER-06, inklusive 2 (0,5 %) biverkningar av grad 4 och 1 (0,2 %) biverkning av grad 3. Mediantiden till debut av immunrelaterad myokardit var 1,7 månader (intervall 1,4 till 4,1 månader). Mediandurationen var 1,3 månader (intervall 1,0 till 1,6 månader). Alla tre patienterna med immunrelaterad myokardit fick kortikosteroider. Två patienter avslutade behandlingen med toripalimab permanent och ingen patient sköt upp doseringen. Immunrelaterad myokardit läkte ut hos 33,3 % (1/3) av dessa patienter.

Immunrelaterad myosit

Immunrelaterad myosit förekom hos 0,5 % (2/403) av patienterna som fick toripalimab i JUPITER-02 och JUPITER-06, inklusive 2 (0,5 %) biverkning av grad 3, 1 (0,2 %) biverkning av grad 3 och inga biverkningar av grad 2. Mediantiden till debut av immunrelaterad myosit var 2,5 månader (intervall 1,2 till 3,9 månader). De två patienterna med immunrelaterad myosit fick kortikosteroider och båda avslutade behandlingen med toripalimab permanent.

Immunrelaterad nefrit

Immunrelaterad nefrit förekom hos 0,2 % (1/403) av patienterna som fick toripalimab i JUPITER-02 och JUPITER-06. Mediantiden till debut av immunrelaterad nefrit var 18,2 månader och varaktigheten var 3,3 månader. För patienten med immunrelaterad nefrit (grad 4) krävdes systemiska kortikosteroider och nefriten ledde till permanent utsättning av toripalimab. Nefriten läkte ut hos denna patient.

Övriga immunrelaterade biverkningar

Immunrelaterad cystit förekom hos 0,5 % (2/403) av de patienter som fick toripalimab i JUPITER-02 och JUPITER-06, inklusive 1 biverkning av grad 3 (0,2 %) och 1 biverkning av grad 1 (0,2 %). Mediantiden till debut av immunrelaterad cystit var 5,0 månader (intervall 3,4 till 6,6 månader). Kortikosteroidbehandling krävdes hos patienten med cystit av grad 3 och för denna patient sattes toripalimab också ut permanent. För den andra patienten gjordes inget uppehåll i doseringen. Immunrelaterad cystit läkte ut hos den patient med cystit av grad 3 som fick kortikosteroidbehandling.

Infusionsrelaterade reaktioner

Av de 403 patienter som fick toripalimab i kombination med platinainnehållande kemoterapi i JUPITER-02 eller JUPITER-06 inträffade infusionsrelaterade reaktioner hos 11 patienter (2,7 %), inklusive biverkningar av grad 4 (0,2 %), grad 3 (0,2 %) och grad 2 (0,5 %).

Totalt sett inträffade infusionsrelaterade reaktioner hos 28 (1,8 %) av 1 514 patienter som behandlades med toripalimab, inklusive reaktioner av grad 4 (0,07 %) och grad 3 (0,13 %). Infusionsrelaterade reaktioner ledde till permanent utsättning av toripalimab hos 3 (0,2 %) patienter. Vanliga symtom på infusionsrelaterade reaktioner är feber, frossa, hudutslag, klåda, illamående och hypotoni.

Immunogenitet

Som med alla terapeutiska proteiner finns det risk för immunogenitet. Hos patienter som fick toripalimab upptäcktes behandlingsframkallade antikroppar mot toripalimab hos 8,7 % (128/1 479) av de utvärderingsbara patienter som testades. Det fanns inga belägg för någon kliniskt relevant effekt av utvecklingen av antikroppar mot toripalimab på dess farmakokinetik. I samtliga studier var

mediantiden till debut av ADA 46 dagar (intervall 14 till 506 dagar). Det finns inte tillräckligt många patienter för att på ett adekvat sätt bedöma effekten av ADA på effekten.

Äldre

Av de 403 patienter som behandlades med toripalimab i kombination med platinabaserad kemoterapi i kliniska studier var 73,2 % (295/403) yngre än 65 år och 26,8 % (108/403) var 65 år eller äldre.

Inga övergripande skillnader i säkerhet observerades mellan patienter ≥ 65 år och yngre patienter som fick toripalimab.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdosing

Vid överdosing ska patienten övervakas noga med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sätts in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, ATC-kod: L01FF13

Verkningsmekanism

Toripalimab är humaniserad monoklonal IgG4-antikropp som binder till PD-1-receptorn och blockerar dess interaktion med PD-L1 och PD-L2, vilket frigör den PD-1-medierade hämningen av immunsvaret, inklusive immunsvaret mot tumörer. Bindning av PD-1-liganderna, PD-L1 och PD-L2 till PD-1-receptorn på T-cellerna hämmar T-cellernas ökning, cytokinproduktion och cytotoxiska aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Nasofarynxcancer Effekten av toripalimab i kombination med cisplatin och gemcitabin undersöktes i JUPITER-02, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på 289 patienter med metastaserande eller recidiverande, lokalt avancerat nasofarynxcancer (NPC) som inte var kandidater till kurativ behandling och som inte tidigare fått systemisk kemoterapi för recidiverande eller metastaserande sjukdom. Patienter med recidiv av NPC efter behandling i kurativt syfte måste ha ett intervall på minst 6 månader mellan den sista dosen strålbehandling eller kemoterapi och recidivet. Patienter med autoimmuna sjukdomar, andra än stabil hypothyreos eller typ I-diabetes, och patienter som krävde systemisk immunsuppression var inte lämpliga som deltagare.

Randomiseringen stratifierades efter ECOG PS (0 eller 1) och sjukdomsstadium (recidiverande eller metastaserande) vid studiestart. Patienterna randomiserades (1:1) till att få en av följande behandlingar:

- Toripalimab 240 mg intravenöst på dag 1 i kombination med cisplatin 80 mg/m² på dag 1 och gemcitabin 1 000 mg/m² på dag 1 och 8 var 3:e vecka i upp till 6 cykler, följt av toripalimab 240 mg en gång var 3:e vecka, eller
- Placebo intravenöst på dag 1 i kombination med cisplatin 80 mg/m² på dag 1 och gemcitabin 1 000 mg/m² på dag 1 och 8 var 3:e vecka i upp till 6 cykler, följt av placebo en gång var 3:e vecka.

Behandling med toripalimab eller placebo fortsatte till sjukdomsprogression enligt kriterier för utvärdering av respons i solida tumörer (RECIST) v1.1 (med det undantag som anges nedan), oacceptabel toxicitet eller i högst 2 år. Administrering av toripalimab tilläts efter radiografisk progression om patienten hade nytta av behandlingen enligt prövarens bedömning. Tumörbedömningar gjordes var 6:e vecka under de första 12 månaderna och därefter var 9:e vecka. Det huvudsakliga effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) bedömd av den blindade oberoende granskningskommittén (BIRC) enligt RECIST v1.1.

Studiepopulationens karakteristika var: medianålder 48 år (intervall: 19 till 72), 4,8 % 65 år eller äldre, 83 % män, 100 % asiater och ECOG PS 0 (57 %) eller 1 (43 %). Cirka 86 % av studiepopulationen hade metastaserande sjukdom vid randomiseringen, med histologiska subtyper av NPC inklusive 98 % icke-keratiniserande, 1 % keratiniserande skivepitelcancer och 1 % oklassificerad NPC/övrig. Majoriteten (63 %) av patienterna hade serumtitrar av Epstein-Barr-virus (EBV) $\geq 2\ 000$ E/ml.

Studien visade statistiskt signifikanta förbättringar av BIRC-bedömd PFS och OS för patienter som randomiserats till toripalimab i kombination med cisplatin/gemcitabin jämfört med cisplatin och gemcitabin med placebo.

Effektresultaten sammanfattas i tabell 3, figur 1 och figur 2 nedan.

Tabell 3: Effektresultat i JUPITER-02

Effektmått ¹	Toripalimab + cisplatin/gemcita bin N = 146	Placebo + cisplatin/gemcita bin N = 143
BIRC-bedömd progressionsfri överlevnad (PFS)		
Antal PFS-händelser (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
Median-PFS, månader (95 % KI)	21,4 (11,7; NE)	8,2 (7,0; 9,8)
Risikkvot (95 % KI) ²	0,52 (0,37; 0,73)	
Nominellt p-värde ³	< 0,0001	
Total överlevnad (OS)		
Antal dödsfall (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Median-OS, månader (95 % KI)	NE (38,7; NE)	33,7 (27,0; 44,2)
Risikkvot (95 % KI) ²	0,63 (0,45; 0,89)	
p-värde ³	0,0083	

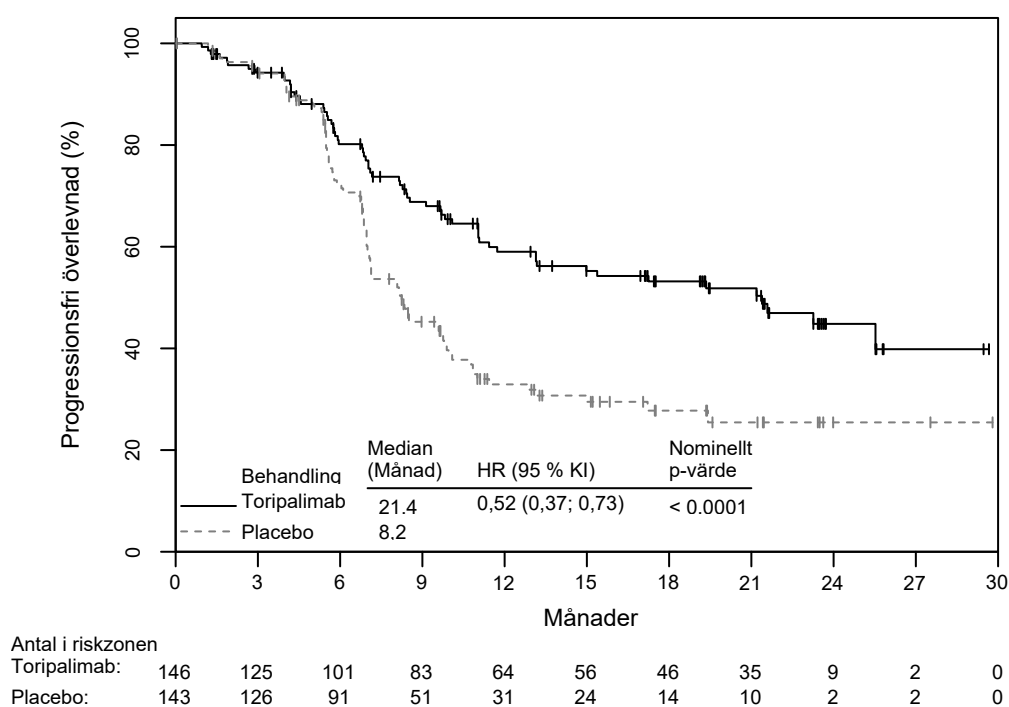
¹Den slutliga analysen av PFS baserades på data med stoppdatum den 8 juni 2021 och den slutliga analysen av OS baserades på data med stoppdatum den 18 november 2022.

²Risikkvoten och dess konfidensintervall beräknades med hjälp av en stratifierad Cox proportionell riskmodell.

³Tvåsidigt p-värde, baserat på stratifierat log-ranktest.

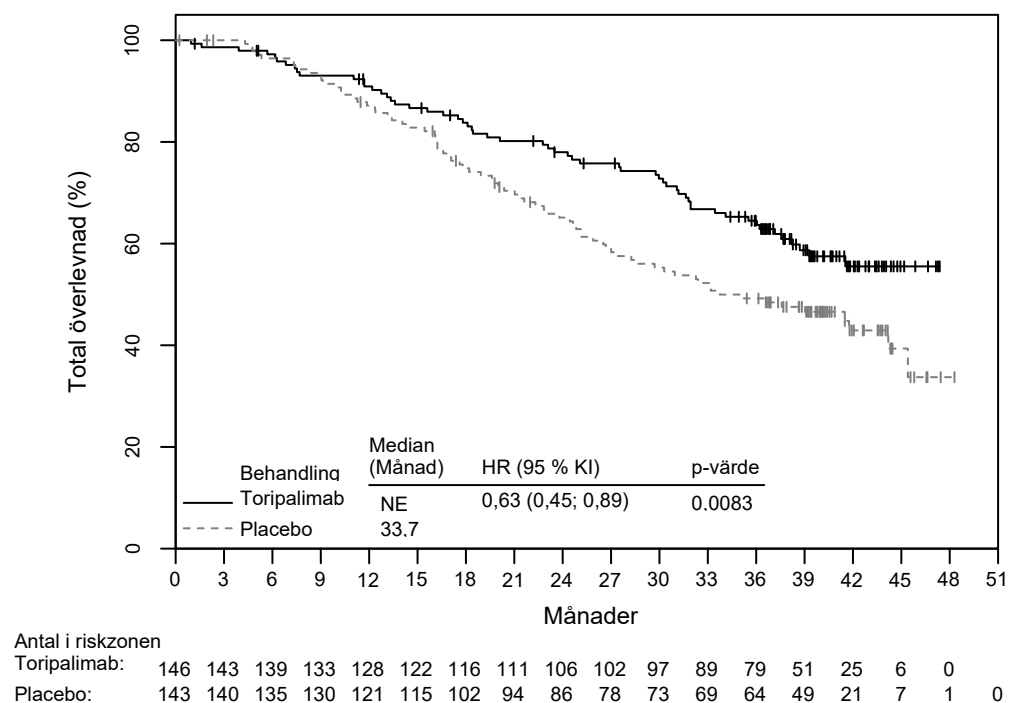
BIRC = blindad oberoende granskningskommitté; KI = konfidensintervall; NE = ej uppskattningsbar

Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor för BIRC-bedömd PFS i JUPITER-02



stopppdatum för data: 8 jun 2021

Figur 2: Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad i JUPITER-02



stopppdatum för data: 18 nov 2022

I exploratoriska undergruppsanalyser av PFS och OS verkade behandlingseffekternas storlek vara likartad för undergrupper med patienter, baserat på PD-L1-uttryck eller EBV-titrar.

Äldre population

En minoritet av patienterna (4,8 %, 14/289) var ≥ 65 år. Uppgifterna är för begränsade för att det ska gå att dra slutsatser om denna population.

Skivepitelcancer i matstrupen

Effekten av toripalimab i kombination med paklitaxel och cisplatin undersöktes i JUPITER-06, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på 514 patienter med metastaserande eller recidiverande, lokalt avancerad skivepitelcancer i matstrupen (OSCC) som inte tidigare fått systemisk kemoterapi för recidiverande eller metastaserande sjukdom. Patienter med återkommande OSCC efter behandling i kurativt syfte måste ha ett intervall på minst 6 månader mellan den sista dosen av adjuvant, neoadjuvant kemoterapi, strålning eller kemoradioterapi och recidivet eller minst 12 månader mellan den sista dosen adjuvant kemoterapi/kemoradioterapi med paklitaxel och cisplatin. Patienter med autoimmuna sjukdomar, andra än stabil hypotyreos eller typ I-diabetes, och patienter som krävde systemisk immunsuppression var inte lämpliga som deltagare.

Randomiseringen stratifierades enligt ECOG PS (0 jämfört med 1) och tidigare strålbehandling (ja mot nej). Patienterna randomiserades (1:1) till att få en av följande behandlingar:

- Toripalimab 240 mg intravenöst i kombination med paklitaxel 175 mg/m² intravenöst och cisplatin 75 mg/m² intravenöst på dag 1 var 3:e vecka i 4 till 6 cykler, följt av toripalimab 240 mg en gång var 3:e vecka, eller
- Placebo intravenöst i kombination med paklitaxel 175 mg/m² intravenöst och cisplatin 75 mg/m² intravenöst på dag 1 var 3:e vecka i 4 till 6 cykler, följt av placebo en gång var 3:e vecka.

Behandling med toripalimab eller placebo fortsatte till sjukdomsprogression enligt RECIST v1.1, oacceptabel toxicitet (med det undantag som anges nedan), eller i högst 2 år. Tumörbedömningar gjordes var 6:e vecka under de första 12 månaderna och därefter var 9:e vecka. De sekundära primära effektmåten var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt RECIST v1.1 och OS som bedömts av den blindade oberoende granskningskommittén (BIRC).

Studiepopulationens karakteristika var: medianålder 63 år (intervall: 20 till 75), 38 % 65 år eller äldre, 85 % män, 100 % asiater och ECOG PS 0 (26 %) eller 1 (74 %). Sjuttionio procent av patienterna hade metastaserande sjukdom vid studiestart.

Resultaten av den slutliga analysen av BIRC-bestämd PFS visade också en statistiskt signifikant förbättring av PFS. Vid den slutliga analysen av OS (stoppdatum för data 23 februari 2023) visade studien en konsekvent förbättring av OS (HR 0,72; 95 % KI 0,58-0,88).

Effektresultaten i form av OS och BIRC-bedömd PFS sammanfattas i tabell 4, figur 3 och figur 4 nedan.

Tabell 4: Effektnresultat i JUPITER-06

	Toripalimab + paklitaxel/cisplatin N = 257	Placebo + paklitaxel/cisplatin N = 257
Total överlevnad (OS)¹		
Antal OS-händelser (%)	172 (66,9)	(195 (75,9))
Median-OS, månader (95 % KI)	17,7 (14,6; 20,8)	12,9 (11,6; 14,1)
Riskkvot (95 % KI) ²	0,72 (0,58; 0,88)	
p-värde ³	0,0016	
BIRC-bedömd progressionsfri överlevnad (PFS)⁴		
Antal PFS-händelser (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
Median-PFS, månader (95 % KI)	5,7 (5,6; 7,0)	5,5 (5,2; 5,6)
Riskkvot ² (95 % KI)	0,58 (0,46; 0,74)	
p-värde ³	< 0,0001	

¹Stoppdatum för data för den slutliga analysen av OS var den 23 februari 2023.

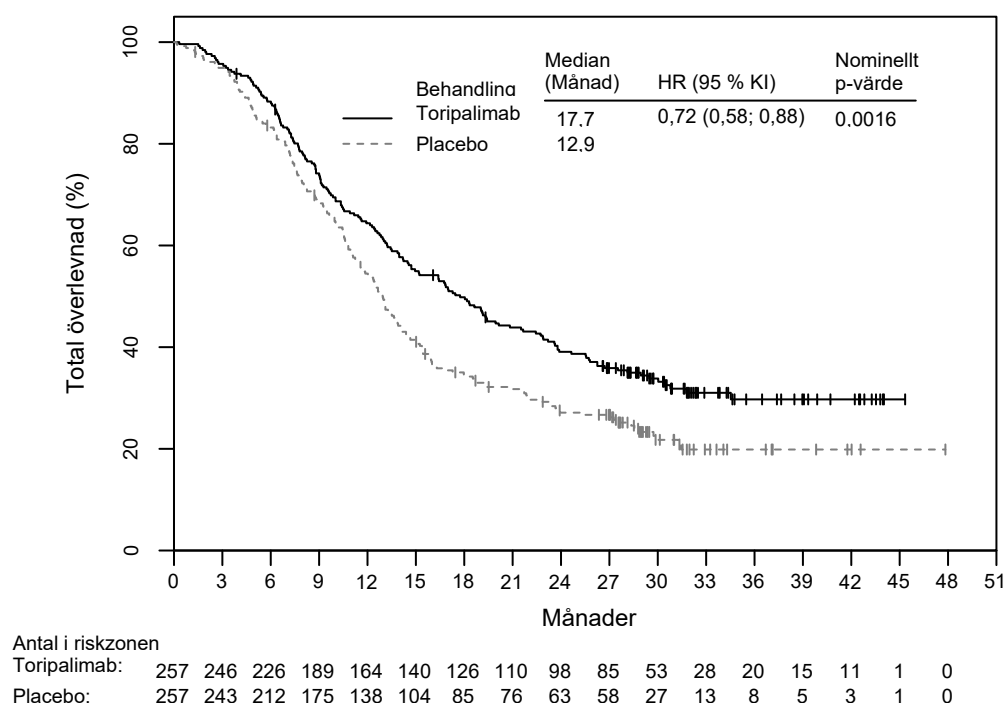
²Riskkvoten och dess konfidensintervall beräknades med hjälp av en stratifierad Cox proportionell riskmodell.

³Tvåsidigt p-värde, baserat på stratifierat log-ranktest.

⁴Stoppdatum för inlämning av data för den slutliga analysen av PFS var 22 mars 2021.

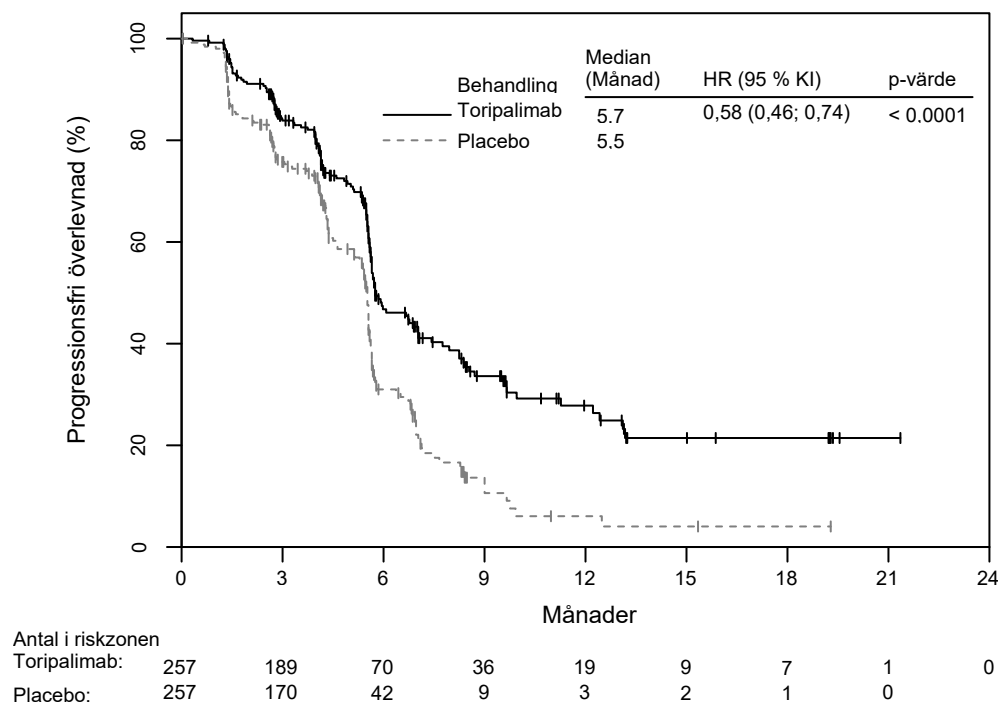
BIRC = blindad oberoende granskningskommitté; KI = konfidensintervall

Figur 3: Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad i JUPITER-06



stoppdatum för data: 23 feb 2023

Figur 4: Kaplan-Meier-kurvor för BIRC-bedömd PFS i JUPITER-06



stoppsdatum för data: 22 mar 2021

Effekt och PD-L1-status

I explorativa subgruppsanalyser av PFS och OS verkade behandlingseffekternas storlek likartad för olika patientgrupper baserat på PD-L1-uttryck.

Äldre population

Av de undersökta patienterna var 195 (38 %) 65 år eller äldre. Inga övergripande skillnader i effekt observerades mellan patienter ≥ 65 år och yngre patienter som fick toripalimab i kombination med paklitaxel/cisplatin.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för LOQTORZI för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av alla tillstånd i kategorin maligna neoplasier (utom CNS, hematopoetisk och lymfoid vävnad och melanom) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Toripalimabs farmakokinetik karakteriserades med hjälp av populations-PK-analyser som omfattade data från 574 patienter i 5 kliniska studier med olika solida tumörer som fick fast (80 till 480 mg varannan eller var tredje vecka) eller viktbaserad (intervall: 1 till 10 mg/kg varannan vecka) dosering, inklusive 92 patienter med NPC och 236 patienter med OSCC som fick toripalimab i doser på 240 mg var tredje vecka i JUPITER-02 respektive JUPITER-06.

Toripalimabs farmakokinetiska parametrar presenteras som geometriskt medelvärde (variationskoefficient [CV]%) om inte annat anges.

Absorption

Toripalimab administreras via intravenös väg och är därför fullständigt biotillgängligt.

Distribution

Toripalimab distribueras huvudsakligen i plasma med ett geometriskt medelvärde för distributionsvolymen vid steady state på cirka 3,8 liter (CV=27,4 %).

Metabolism

Inga särskilda metabolismstudier har genomförts. Eftersom det är en monoklonal antikropp förväntas toripalimab metaboliseras till små peptider, aminosyror och små kolhydrater via katabola vägar eller via receptormedierad endocytos. Nedbrytningsprodukterna elimineras genom renal utsöndring eller återförs till näringspoolen utan biologiska effekter.

Eliminering

Toripalimabs farmakokinetik följde en 2-kompartimentmodell med tidsvarierande clearance (CL). Genomsnittliga CL var 12,01 ml/h (CV=27 %) efter den första dosen och 8,49 ml/h (CV=24,4 %) vid steady state. Det geometriska medelvärdet (CV %) för den terminala halveringstiden vid steady state är 14 dagar (32,5 %) vid administrering av 240 mg toripalimab var tredje vecka.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen för toripalimab, uttryckt som högsta koncentration (C_{max}), ökade dosproportionellt över dosintervallet 80 till 480 mg varannan vecka. De geometriska medelkoncentrationerna (C_{min}) vid steady state beräknades i populations-PK-modellen till 26,3 µg/ml hos patienter som fick 240 mg var tredje vecka. Den genomsnittliga ackumuleringen av C_{min} vid steady state är 2,7-faldig jämfört med C_{min} efter den första dosen.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Exponerings-responsförhållandena för effekten av toripalimab är i stort sett oförändrade över det exponeringsintervall som uppnåddes för nasofarynxcancer i JUPITER-02 och för OSCC i JUPITER-06. Förhållandena mellan exponering och respons för säkerheten hos toripalimab visade negativa (omvända) förhållanden över hela det exponeringsintervall som uppnåddes. Detta är dock sannolikt en artefakt som speglar ackumulering av toripalimab.

Förväntad full beläggning av PD-1-receptorer i immunceller uppnåddes vid exponeringar under medelvärdet för dalvärdet efter den första dosen och steady state vid dosen 240 mg var tredje vecka.

Särskilda populationer

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för toripalimab observerades baserat på ålder (intervall: 19 till 85 år), kroppsvikt (intervall: 39 till 164 kg), kön, samtidig kemoterapi, lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion, lindrigt nedsatt leverfunktion, tumörbörda och primär cancer.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion, baserad på uppskattad kreatininclearance, på clearance och distributionsvolym för toripalimab utvärderades med hjälp av populationsfarmakokinetiska analyser. Inga skillnader i clearance eller distributionsvolym observerades mellan patienter med lindrigt (CLcr 60 till 89 ml/min; n=483) eller måttligt (CLcr 30 till 59 ml/min; n=114) nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion. Effekten av gravt nedsatt njurfunktion (CLcr 15 till 29 ml/min) på farmakokinetiken för toripalimab har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (USA:s nationella cancerinstituts gemensamma toxicitetskriterier för biverkningar) graderingssystem för leverdysfunktion på clearance och distributionsvolym för toripalimab utvärderades med hjälp av populationsfarmakokinetiska analyser. Inga skillnader i clearance eller distributionsvolym observerades mellan patienter med mild (grad 1, n=166) leverfunktionsnedsättning (totalt bilirubin upp till 1,5 gånger den övre normalgränsen (ULN) eller totalt bilirubin inom normala gränser och aspartattransaminas (ASAT) eller alanintransaminas (ALAT) > 1 och ≤ 3 ULN) jämfört med patienter med normal leverfunktion. Ett begränsat antal patienter med måttlig (grad 2, n=1; totalt bilirubin > 1,5 till 3 gånger ULN och någon ASAT) leverfunktionsnedsättning och inga patienter med svår (grad 3; totalt bilirubin > 3 gånger ULN och någon ASAT) leverfunktionsnedsättning deltog i kliniska studier av toripalimab.

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

Inga studier har utförts för att undersöka toripalimabs eventuella karcinogenicitet eller gentoxicitet.

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med toripalimab för att utvärdera dess effekt på reproduktion och fosterutveckling. En central funktion hos PD-1/PD-L1-vägen är att bevara graviditeten genom att upprätthålla moderns immuntolerans mot fostret. I musmodeller av graviditet har blockad av PD-L1-signalering visat sig störa toleransen mot fostret och leda till en ökning av antalet fosterförluster.

Inga fertilitetsstudier har utförts med toripalimab. I toxikologiska studier med upprepad dosering under 4 och 26 veckor på cynomolgusapor sågs inga skadliga eller anmärkningsvärda effekter på reproduktionsorganen hos hanar eller honor. Det är dock osannolikt att dessa djur var könsmogna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Mannitol
Polysorbat 80
Natriumklorid
Natriumcitratdihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
3 år.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning efter spädning har visats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C eller vid 20 °C till 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
.
Får ej frysas.
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av neutralt borosilikatglas, typ 1, försluten med en klorbutylgummipropp och förseglad med en 20 mm flip-off-försegling (aluminium), innehållande 6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning

- Inspektera lösningen visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Klar till svagt opaliserande, färglös till svagt gul lösning. Kassera injektionsflaskan om den innehåller synliga partiklar.
- Späd LOQTORZI före intravenös administrering.
- Dra upp erforderlig volym LOQTORZI och injicera långsamt i en 100 ml infusionspåse innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Blanda den spädda lösningen genom att varsamt vända påsen. Får ej skakas. Den spädda lösningens slutliga koncentration ska vara mellan 1 mg/ml och 3 mg/ml.

Administrering

- Administrera den spädda lösningen intravenöst via en infusionspump genom ett in-line-filter (0,2 mikrometer eller 0,22 mikrometer porstorlek).
- Första infusionen: infundera under minst 60 minuter.
- Påföljande infusioner: Om inga infusionsrelaterade reaktioner inträffat under den första infusionen kan de påföljande infusionerna administreras under 30 minuter.
- Administrera inte andra läkemedel samtidigt via samma intravenösa slang.
- Vid administrering samma dag som kemoterapi ska LOQTORZI administreras före kemoterapin.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1853/001

9. DATUM FÖR DET FÖRSTA GODKÄNNANDET/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19-09-2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för inlämning av PSUR för detta läkemedel anges i den förteckning över unionens referensdatum (EURD-förteckningen) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännande för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännande för försäljning ska se till att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva och använda LOQTORZI i varje medlemsstat där LOQTORZI saluförs har tillgång till/erhåller patientkortet.

Patientkortet ska innehålla följande viktiga meddelanden:

- Att behandling med LOQTORZI kan öka risken för:
 - Immunrelaterad pneumonit
 - Immunrelaterad kolit
 - Immunrelaterad hepatit
 - Immunrelaterad nefrit
 - Immunrelaterade endokrinopatier
 - Immunrelaterade hudbiverkningar
 - Övriga immunrelaterade biverkningar
- Tecken eller symtom på säkerhetsrisken och när patienten ska söka vård hos en vårdgivare (HCP).
- Kontaktuppgifter till förskrivaren av LOQTORZI
- Vikten av att alltid bära med sig patientkortet och att visa upp det vid alla läkarbesök hos annan hälso- och sjukvårdspersonal än den som förskrivit läkemedlet (t.ex. akutvårdspersonal).

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA ANGES PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

LOQTORZI 240 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
toripalimab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 40 mg toripalimab.
En injektionsflaska med 6 ml innehåller 240 mg toripalimab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: citronsyramonohydrat, mannitol, polysorbat 80, natriumklorid, natriumcitratdihydrat, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

6 ml = 240 mg

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Läs bipacksedeln för information om hållbarheten för spätt läkemedel.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1853/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen..

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

LOQTORZI 240 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
toripalimab
i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

240 mg/6 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

LOQTORZI 240 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning toripalimab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar som eventuellt du får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom hela denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller viktig information för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Det är viktigt att du har med dig patientkortet under behandlingen.
- Kontakta läkare om du har ytterligare frågor.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad LOQTORZI är och vad det används till
2. Vad du behöver veta innan du ges LOQTORZI
3. Hur du ges LOQTORZI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur LOQTORZI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad LOQTORZI är och vad det används till

LOQTORZI innehåller den aktiva substansen toripalimab, som är en monoklonal antikropp, en typ av protein som är utformat för att känna igen och binda till en specifik målsubstans i kroppen.

LOQTORZI används till vuxna för att behandla:

- en typ av cancer i huvud och hals som kallas nasofarynxcancer och som börjar i den övre delen av halsen bakom näsan och nära skallbasen. Det används när canceren har spridit sig till andra delar av kroppen eller har kommit tillbaka efter tidigare behandling och inte kan avlägsnas med kirurgi.
- en typ av cancer i matstrupen som kallas esofageal skivepitelcancer. Det används när canceren inte kan avlägsnas med kirurgi, har kommit tillbaka efter tidigare behandling eller har spridit sig till andra delar av kroppen.

LOQTORZI ges i kombination med andra läkemedel mot cancer. Det är viktigt att du även läser bipacksedeln för dessa läkemedel. Kontakta läkare om du har frågor om LOQTORZI eller de andra läkemedlen.

Den aktiva substansen i LOQTORZI, toripalimab, verkar genom att binda till ett målprotein som kallas programmerad död-1-receptorn (PD-1). PD-1 kan stänga av aktiviteten hos T-celler (en typ av vita blodkroppar som utgör en del av immunsystemet, kroppens naturliga försvar), vilket hindrar immunsystemet från att bekämpa cancer. Genom att binda till PD-1 blockerar toripalimab dess verkan och hindrar det från att stänga av T-cellerna. Detta bidrar till att öka T-cellernas aktivitet mot cancer.

2. Vad du behöver veta innan du ges LOQTORZI

Du får inte ges LOQTORZI

- om du är allergisk mot toripalimab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges LOQTORZI om du

- har en autoimmun sjukdom (en sjukdom där kroppen angriper sina egna celler)
- har lungproblem eller andningssvårigheter (lunginflammation, så kallad pneumonit)
- har fått veta att cancer har spridit sig till hjärnan
- har en aktiv virusinfektion i levern, inklusive hepatit B (HBV) eller hepatit C (HCV)
- har aktiv tuberkulos (tbc)
- har infektion med humant immunbristvirus (hiv) eller förvärvat immunbristsyndrom (AIDS)
- har skador på levern
- har skador på njurarna
- har genomgått transplantation av ett organ eller en benmärgstransplantation (stamcellstransplantation) med stamceller från en donator (allogen)
- för närvarande tar läkemedel för att försvaga immunsystemet. Exempel på sådana kan vara kortikosteroider, t.ex. prednison.

LOQTORZI påverkar ditt immunsystem. Det kan orsaka inflammation i vissa delar av kroppen. Risken för dessa biverkningar kan vara högre om du redan har en autoimmun sjukdom (en sjukdom där kroppen angriper sina egna celler). Du kan också uppleva att du ofta får skov av din autoimmuna sjukdom, skoven är i de flesta fall milda.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker) ska du tala med läkare innan du ges LOQTORZI.

När du behandlas med LOQTORZI kan du få vissa allvarliga biverkningar. Dessa biverkningar kan vara livshotande och kan uppkomma när som helst under behandlingen eller till och med efter att behandlingen har avslutats. Du kan få fler än en biverkning samtidigt.

Om du har något av följande tillstånd ska du omedelbart kontakta läkare:

- Lunginflammation (pneumonit), som kan ge symtom i form av andnöd, bröstsmärta och hosta.
- Inflammation i tjocktarmen (kolit), som kan ge symtom i form av diarré och fler tarmtömningar än vanligt, svart, tjäraktig, klibbig avföring eller avföring med blod eller slem, svår magsmärta eller ömhet i magen.
- Inflammation i levern, som kan ge symtom i form av illamående eller kräkningar, minskad hunger, smärta på höger sida av magen, guldfärgning av huden eller ögonvitorna, mörk urin eller en benägenhet att få blödningar eller blåmärken lättare än normalt.
- Inflammation i hormonkörtlar (särskilt sköldkörteln, hypofysen och binjurarna), som kan ge symtom i form av hjärtklappning, viktminskning, ökad svettning, viktökning, håravfall, köldkänsla, förstoppning, djupare röst, muskelsmärta, yrsel eller svimning, huvudvärk som inte går över eller ovanlig huvudvärk.
- Typ 1-diabetes, inklusive diabetisk ketoacidosis (syra i blodet som bildas vid diabetes), som kan ge symtom i form av att man känner sig hungrigare eller törstigare än vanligt, behöver kissa oftare eller går ner i vikt, känner sig trött eller mår illa, har ont i magen, andas snabbt och djupt, är förvirrad, är ovanligt sömnig, har en söt andedräkt, en söt eller metallisk smak i munnen eller att urin eller svett luktar ovanligt.
- Inflammation i njurarna (nefrit), som kan ge symtom i form av förändrad mängd av eller färg på urinen.
- Inflammation i huden, vilket kan ge symtom i form av utslag, klåda, blåsor, fjällning eller sår och/eller sår i munnen eller i slemhinnan i näsan, halsen och könsorganen.
- Inflammation i hjärtmuskeln (myokardit), som kan ge symtom i form av andnöd, oregelbunden hjärtrytm, trötthetskänsla och bröstsmärta.
- Inflammation i musklerna (myosit), som kan ge symtom i form av muskelsmärta och muskelsvaghet.

- Inflammation i iris (uveit), som kan medföra synförändringar.
- Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit), som kan ge symtom i form av buksmärta, illamående och kräkningar.
- Inflammation i urinblåsan (cystit), som kan ge symtom i form av smärta vid urinering och blod i urinen.
- Inflammation i lederna (artrit/artragi), som kan ge symtom i form av smärtsamma, röda eller svullna leder eller permanent leddskada.
- Infusionsreaktioner, som kan ge symtom i form av feber, frossa, klåda eller utslag, illamående och lågt blodtryck.
- Problem i andra delar av kroppen (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").

Läkaren kan ge dig andra läkemedel för att förhindra allvarigare komplikationer och lindra dina symtom, skjuta upp nästa dos av LOQTORZI eller avsluta behandlingen med LOQTORZI. Observera att dessa tecken och symtom kan vara fördröjda och kan utvecklas veckor eller månader efter din sista dos. Före behandlingen kommer läkaren att kontrollera din allmänna hälsa. Du kommer också att få lämna blodprover under behandlingen.

Avstötning av organtransplantat (t.ex. njur-, lung-, hjärt- eller levertransplantat) hos patienter som fått sådana transplantat. Komplikationer såsom transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host-disease, GvHD), hos personer som genomgått benmärgstransplantation (stamcellstransplantation) med donerade stamceller (allogen) kan uppstå vid användning av LOQTORZI. Dessa komplikationer kan vara allvarliga och leda till döden. De kan uppstå om du har genomgått denna typ av transplantation tidigare eller om du kommer att göra det i framtiden. Läkaren kommer att övervaka dig för tecken och symtom på dessa komplikationer, vilka kan omfatta hudutslag, leverinflammation, buksmärtor och diarré.

Barn och ungdomar

LOQTORZI ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte har studerats på patienter under 18 år.

Andra läkemedel och LOQTORZI

Tala om för läkare eller sjuksköterska

- om du tar några läkemedel som försvagar ditt immunsystem, t.ex. kortikosteroider (som prednison). Dessa läkemedel kan påverka effekten av LOQTORZI. När du behandlas med LOQTORZI kan det hända att läkaren ger dig kortikosteroider för att minska de biverkningar som du kan få av LOQTORZI. Du kan även få kortikosteroider innan du får LOQTORZI i kombination med kemoterapi för att förebygga och/eller behandla illamående, kräkningar och andra biverkningar som orsakas av kemoterapi.
- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Ta inte några andra läkemedel under behandlingen utan att först tala med läkare.

Graviditet

- Du får inte ges LOQTORZI om du är gravid om inte din läkare särskilt rekommenderar det.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel.
- LOQTORZI kan orsaka fosterskador eller fosterdöd.
- Om du är kvinna och kan bli gravid måste du använda ett effektivt preventivmedel medan du behandlas med LOQTORZI och i minst 4 månader efter den sista dosen.

Amning

- Om du ammar ska du rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel.
- Du får inte amma under behandlingen och under minst 4 månader efter den sista dosen LOQTORZI.
- Det är okänt om LOQTORZI kan utsöndras i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

LOQTORZI kan ha en mindre effekt på förmågan att köra bil eller använda maskiner eftersom yrsel och trötthet är möjliga biverkningar. Kör inte bil och använd inte maskiner om du inte är säker på att du mår bra.

LOQTORZI innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Innan LOQTORZI ges till dig blandas det dock med en lösning som innehåller natrium. Rådgör med läkare om du har ordinerats saltfattig kost.

LOQTORZI innehåller polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 1,2 mg polysorbat 80 per 6 ml injektionsflaska motsvarande 0,2 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du ges LOQTORZI

LOQTORZI kommer att ges till dig på ett sjukhus eller en klinik under överinseende av en läkare som har erfarenhet av cancerbehandling.

Rekommenderad dos är 240 mg var 3:e vecka. Du får läkemedlet av läkaren som en infusion (dropp) i en ven. Infusionen tar cirka 60 minuter första gången. Tiden kan sänkas till cirka 30 minuter för efterföljande doser.

Läkaren avgör hur många behandlingar du behöver.

LOQTORZI ges i kombination med andra läkemedel mot cancer. Du kommer att få LOQTORZI först, följt av de andra läkemedlen.

Om du glömmer ett bokat besök för att få LOQTORZI

Kontakta omedelbart läkaren eller sjukhuset för att boka om besöket. Det är mycket viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel.

Om du slutar att ges LOQTORZI

Om du avbryter behandlingen kan läkemedlets effekt upphöra. Avbryt inte behandlingen med LOQTORZI om du inte har diskuterat detta med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

Patientkort

Viktig information från den här bipacksedeln finns i det patientkort som du har fått av läkaren. Det är viktigt att du har med dig patientkortet och att du visar det för din partner eller vårdare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar som kan leda till sjukhusinläggning eller dödsfall anges i listan nedan, ordnade efter hur ofta de förekommer.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Lunginflammation i lungorna (pneumonit)
- Inflammation i huden (immunrelaterade hudreaktioner)
- Inflammation i levern
- Inflammation i hjärtmuskeln (myokardit)
- Inflammation i musklerna (myosit)

- Inflammation i tjocktarmen (kolit)
- Inflammation i binjurarna (binjurebarksinsufficiens)
- Inflammation i njurarna (nefrit)
- Minskat antal blodplättar (immunmedierad trombocytopeni)
- Inflammation i sköldkörteln (hypertyreos/tyreoidit)
- Inflammation i sköldkörteln (hypotyreos)
- Inflammation i insulinproducerande celler (diabetes mellitus/hyperglykemi)
- Inflammation i hypofysen (hypofysit)
- Infusionsreaktioner

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)
- Inflammation i urinblåsan (cystit)
- Inflammation i lederna (artrit/artralgi)

Problem i andra delar av kroppen/andra immunrelaterade biverkningar (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data för toripalimab men har rapporterats för denna klass av läkemedel)

- Inflammation i hjärnan (encefalit), som kan ge symtom i form av förvirring, feber, minnesstörningar och krampanfall.
- Myasteniskt syndrom, ett tillstånd där musklerna försvagas och musklerna tröttnas ut snabbt
- Nervinflammation, inklusive Guillain-Barrés syndrom: symtomen kan omfatta svaghet i arm- och benmuskulaturen eller ansiktsmuskulaturen, dubbelseende och stickningar i händer och fötter
- Rabdomyolys, med symtom som bland annat stelhet i muskler och leder, muskelspasmer.
- Avstötning av organtransplantat
- Inflammation i uvea (uveit)

Om du får några av dessa allvarliga biverkningar ska du omedelbart uppsöka läkarvård eller kontakta din vårdgivare.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier med toripalimab:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- minskad aptit
- viktnedgång
- trötthet
- feber
- hosta
- buksmärta (smärta i magen)
- smärta
- illamående
- kräkningar
- diarré/kolit (inflammation i tjocktarmen)
- förstoppning
- neuropati (nervskada)
- anemi (låga nivåer av röda blodkroppar)
- trombocytopeni (låga nivåer av blodplättar, komponenter som hjälper blodet att levera sig)
- leukopeni (låga nivåer av vita blodkroppar)
- neutropeni (låga nivåer av neutrofiler, en typ av vita blodkroppar)
- infektion i övre luftvägarna (näs- och halsinfektion)
- hyponatremi (låga natriumnivåer i blodet)
- hypoproteinemi (låg proteinnivå i blodet)
- hypokalemi (låga kaliumnivåer i blodet som kan orsaka svaghet, muskelkramper, stickningar och störningar i hjärtrytmen)

- hyperglykemi (höga blodsockernivåer)
- hyperurikemi (höga halter av urinsyra i blodet, en biprodukt av ämnesomsättningen)
- hyperbilirubinemi (höga halter av bilirubin i blodet, en nedbrytningsprodukt från röda blodkroppar som kan orsaka gulfärgning av hud och ögon)
- proteinuri (överskott av protein i urinen)
- hematuri (blod i urinen)
- utslag såsom hudinflammation, klåda, hudblåsor, fjällning eller sår, akneliknande hudproblem
- pruritus (klåda)
- muskuloskeletal (muskel- och skelettrelaterad) smärta
- hypotyreos (underaktiv sköldkörtel med trötthet, viktuppgång och hud- och hårförändringar)
- arytmi (onormala eller oregelbundna hjärtslag)
- onormala levervärden
- onormala sköldkörtelvärden
- onormala lipidnivåer i blodet
- onormala värden vid urinalys.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- kräkningar, uppsvälld och utspänd mage, sura uppstötningar, blod i avföringen
- minskat flöde av tarminnehåll eller tarmstopp
- sår eller brännande känsla i munnen, tandköttet, halsen eller matstruben, muntorrhet, tandvärk
- överaktiv sköldkörtel
- frossa, influensaliknande sjukdom
- smärta (i muskler, skelett, lymfkörtlar, bröstorg)
- ögonsjukdom (torra eller kliande ögon, grå starr)
- skador på njurarna
- andnöd, lunginflammation, vätska runt lungorna, näsblod, blodiga upphostningar, täppthet eller irritation i övre luftvägarna
- minskning av antalet blodplättar (lättare att få blåmärken eller blöda)
- sömnproblem, humörförändringar
- nattliga svettningar, ökad svettning
- nervinflammation som orsakar domningar, svaghet, stickningar eller brännande smärta, huvudvärk, yrsel
- lunginfektion, urinvägsinfektion, infektion (okänd typ eller plats), öroninfektioner, svampinfektion i munnen, herpesvirusinfektion
- fläckvisa hudfärgsförändringar (inklusive förlust av pigmentering, vitiligo), håravfall, torr hud, hårfärgsförändringar, ökad känslighet för solljus, hudflagning eller sår
- muskelsvaghet
- inflammation i levern
- högt eller lågt blodtryck, blodproppar, cancersmärta
- öronbesvär, öronsmärta, öronringningar, hörselnedsättning, dimsyn
- lunginfektion, infektion i övre luftvägarna, urinvägsinfektion.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- inflammation i magen
- inflammation i bukspottkörteln
- typ 1-diabetes, även diabetisk ketoacidosis
- muskelsmärta
- problem med att reglera kroppstemperaturen, törst
- andningssvårigheter, väsande andning, heshet
- täppta bihålor, onormal röst vid tal
- reaktioner relaterade till infusionen av läkemedlet
- förändring av smaksinnet, dåsighet, talstörning
- inflammation i ögats bindhinna, inflammation i tandköttet, infektioner i hud och underhud
- inflammation i lederna, utbuktande ryggkota, muskelspasmer

- leversmärta, inflammation i gallblåsan
- minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna, inflammation i hypofysen som sitter vid hjärnans bas, inflammation i sköldkörteln som sitter vid hjärnans bas, inflammation i sköldkörteln
- ansamling av vätska runt hjärtat, inflammation i hjärtmuskeln, hjärtmuskelskada
- tumörblödning, tumörbristning
- genitalt svullnad i underlivet, svullen pung
- ögoninflammation (som orsakar ögonsmärta och rodnad), problem med koordinerade ögonrörelser, svullnad i synnerven
- allergisk reaktion.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- gas i tarmväggen, känselbortfall i munnen, svullen eller missfärgad tunga
- inflammation i de hinnor som täcker lungorna, ökad mängd upphostningar
- stämbandsförtjockning
- tarmfickor
- inflammation i huden (förtjockad, ibland fjällande hud, kronisk klåda eller fjällning, hudsmärta)
- muskelinflammation som kan orsaka muskelsmärta eller muskelsvaghet (myosit) och kan vara förenad med utslag (dermatomyosit)
- inflammation i underhudsfett, blåmärken i huden
- överaktiv bisköldkörtel, minskad aktivitet i hypofysen
- förlamning i armar och ben, uppmärksamhetsstörning
- utbuktning i aortan
- onormal menstruation
- flytningar från slidan eller klåda eller smärta i huden utanför slidan
- hörselnedsättning, känsla av obalans
- svullnad, klåda i ögonlock, långsynthet
- infektion (uppsvällning av hepatit B).

Kontakta din vårdgivare om du får någon av biverkningarna som visas i listan ovan.

Förändringar av testresultat

LOQTORZI kan ensamt eller vid kombinationsbehandling orsaka förändringar i resultaten av tester som utförs av läkaren. Dessa är bland annat:

- onormala levervärden (inklusive ökad mängd av leverenzymerna aspartataminotransferas, alaninaminotransferas, gamma-glutamyltransferas eller alkaliskt fosfat i blodet)
- onormala njurvärden (ökad mängd kreatinin eller andra avfallsprodukter, urinsyra, urea i blodet, ökning av antalet celler eller mängden protein i urinen, onormal mängd avfallsprodukter i urinen)
- en ökad nivå av det enzym som bryter ner fett och av det enzym som bryter ner stärkelse
- minskad mängd kalium, kalcium, natrium, magnesium, klorid, fosfat och protein i blodet
- ökad mängd kalcium, kalium, magnesium, natrium eller fosfat i blodet
- ökad nivå av muskelenzym i blodet
- onormala sköldkörtelvärden, antikroppar mot sköldkörteln som ses vid provtagning, viktökning
- onormala fetter och proteiner i blodet
- förändringar av syra-basbalansen i blodet
- minskat antal av fler än en typ av blodkroppar (vita blodkroppar, röda blodkroppar, blodplättar)
- ökat antal vita blodkroppar, neutrofiler, onormalt antal eosinofiler, ökat antal blodplättar
- ökade eller minskade nivåer av hormoner från endokrina körtlar i blodet
- onormalt hjärttest.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella**

rapporteringssystem som anges i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur LOQTORZI ska förvaras

LOQTORZI kommer att ges till dig på ett sjukhus eller en klinik och hälso- och sjukvårdspersonalen kommer att ansvara för förvaringen.

Om du får en förpackning med LOQTORZI ska den förvaras på följande sätt:

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före det utgångsdatum som anges på etiketten på kartongen och injektionsflaskan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.
- Om den utspädda lösningen inte används omedelbart efter utspädning kan den förvaras i rumstemperatur (20 °C - 25 °C) i upp till 8 timmar eller vid 2 °C till 8 °C i upp till 24 timmar från utspädningstillfället till slutet av administreringen. Dessa perioder inkluderar tiden från utspädning till slutet av administreringen.
- Använd inte detta läkemedel om det innehåller synliga partiklar.
- Spara inte ej använt läkemedel för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras i enlighet med gällande anvisningar. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är toripalimab.

En injektionsflaska à 6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 240 mg toripalimab.

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 40 mg toripalimab.

- Övriga innehållsämnen är citronsyramonohydrat, mannitol, polysorbat 80, natriumklorid, natriumcitratdihydrat (avsnitt 2 "LOQTORZI innehåller natrium") och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

LOQTORZI levereras som en klar till svagt opaliserande, färglös till svagt gul lösning, i huvudsak fri från synliga partiklar.

Det tillhandahålls i kartonger som innehåller en injektionsflaska av glas innehållande 6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Eurofins PHAST GmbH
Kardinal-Wendel-Strasse 16

Homburg
Saarland
66424
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta Läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 30 14 40 00

Hrvatska

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

Ireland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Ísland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Sími: +353 89 942 9116

Italia

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Nederland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Norge

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tlf: +353 89 942 9116

Österreich

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Κύπρος
Topalliance Biosciences Europe Limited
Τηλ: +353 89 942 9116

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 35 22 00

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning

- Inspektera lösningen visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen är klar till svagt opaliserande, färglös till svagt gul. Kassera injektionsflaskan om den innehåller synliga partiklar.
- Späd LOQTORZI före intravenös administrering.
- Dra upp erforderlig volym LOQTORZI och injicera långsamt i en 100 ml infusionspåse innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Blanda den spädda lösningen genom att varsamt vända påsen. Får ej skakas. Den spädda lösningens slutliga koncentration ska vara mellan 1 mg/ml och 3 mg/ml.

Administrering

- Administrera den spädda lösningen intravenöst via en infusionspump genom ett in-line-filter (0,2 mikrometer eller 0,22 mikrometer porstorlek).
- Första infusionen: infundera under minst 60 minuter.
- Påföljande infusioner: Om inga infusionsrelaterade reaktioner inträffat under den första infusionen kan de påföljande infusionerna administreras under 30 minuter.
- Administrera inte andra läkemedel samtidigt via samma intravenösa slang.
- Vid administrering samma dag som kemoterapi ska LOQTORZI administreras före kemoterapi.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.