

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LOQTORZI 240 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 240 mg toripalimabu.

Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 40 mg toripalimabu.

Toripalimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (ang. *monoclonal antibody, mAb*) z klasy immunoglobuliny G4 (IgG4) wytwarzanym z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór zasadniczo wolny od widocznych cząstek. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ma pH 5,5–6,5 i osmolalność 260-340 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy LOQTORZI, stosowany w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym rakiem nosogardła.

Produkt leczniczy LOQTORZI, stosowany w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie muszą rozpoczynać i nadzorować lekarze mający doświadczenie w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego LOQTORZI to 240 mg co 3 tygodnie w postaci infuzji dożylną trwającej 60 minut przy pierwszym podaniu. Jeśli podczas pierwszej infuzji nie wystąpiły istotne reakcje związane z infuzją, kolejne infuzje można podawać przez 30 minut.

Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub maksymalnie przez okres 24 miesięcy.

Modyfikacje dawkowania

Zalecane modyfikacje w celu opanowania działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 1.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) innych produktów stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym LOQTORZI.

Tabela 1. Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym LOQTORZI

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia ¹	Modyfikacja leczenia
Immunologiczne działania niepożądane		
Zapalenie płuc	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie ²
	Stopień 3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać podawania
Biegunka i (lub) zapalenie jelita grubego	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie ²
	Stopień 4.	Całkowicie zaprzestać podawania
Zapalenie wątroby	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT) do ponad 3- i maksymalnie 5-krotności górnej granicy normy (GGN) lub zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej do ponad 1,5- i maksymalnie 3-krotności GGN	Wstrzymać podawanie ²
	Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT do ponad 5-krotności GGN lub zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej do ponad 3-krotności GGN	Całkowicie zaprzestać podawania
Endokrynopatie	Niedoczynność kory nadnerczy lub zapalenie przysadki mózgowej, stopień 2–4.	Wstrzymać podawanie do czasu ustabilizowania stanu klinicznego przy zastosowaniu hormonalnej terapii zastępczej ²
	Nadczynność lub zapalenie tarczycy, stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie do czasu ustabilizowania stanu klinicznego przy zastosowaniu odpowiedniego postępowania medycznego
	Cukrzyca, stopień 3–4.	Wstrzymać podawanie do czasu ustabilizowania stanu klinicznego przy zastosowaniu leczenia przeciwhiperglikemicznego (insuliny)

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia ¹	Modyfikacja leczenia
Immunologiczne działania niepożądane		
	Niedoczynność tarczycy, stopień 1–4.	Leczyć za pomocą hormonalnej terapii zastępczej bez przerywania podawania toripalimabu
Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, stopień 2.–3.	Wstrzymać podawanie ²
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, stopień 4.	Całkowicie zaprzestać podawania
Choroby dermatologiczne powodujące złuszczenie skóry	Podjęzienie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. <i>Stevens-Johnson syndrome, SJS</i>), toksycznej nekrolizy naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis, TEN</i>) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS</i>)	Wstrzymać podawanie ²
	Potwierdzone rozpoznanie SJS, TEN lub DRESS	Całkowicie zaprzestać podawania
Zapalenie mięśnia sercowego	Stopień 2., 3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać podawania
Zapalenie mięśni	Stopień 2.–3.	W zależności od stopnia nasilenia wstrzymać lub całkowicie zaprzestać podawania ²
	Stopień 4.	Całkowicie zaprzestać podawania
Inne działania niepożądane (w tym między innymi toksyczność neurologiczna, zapalenie trzustki, zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, immunologiczne zapalenie pęcherza moczowego i immunologiczne zapalenie stawów)	Stopień 2.–3.	W zależności od rodzaju i stopnia nasilenia wstrzymać lub całkowicie zaprzestać podawania ²
	Stopień 4.	Całkowicie zaprzestać podawania
Reakcje związane z infuzją		
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1. lub 2.	Przerwać lub zmniejszyć szybkość podawania infuzji
	Stopień 3. lub 4.	Zatrzymać infuzję. Całkowicie zaprzestać podawania

¹ Na podstawie wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) w wersji 5.0, opracowanych przez Narodowy Instytut Raka (ang. National Cancer Institute, NCI).

² Wznówić podawanie produktu leczniczego LOQTORZI u pacjentów, u których po zmniejszeniu dawki kortykosteroidów nastąpiła poprawa do stopnia 0–1.. Całkowicie zaprzestać podawania, jeśli w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia steroidami nasilenie nie zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . lub jeśli w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia stosowania steroidów nie można zmniejszyć dawki prednizonu (lub leku o równoważnym działaniu) do ≤ 10 mg na dobę, lub jeśli w przypadku endokrynopatii nie można ustabilizować stanu klinicznego za pomocą hormonalnej terapii zastępczej.

Karta pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy LOQTORZI powinni informować pacjentów o karcie pacjenta, wyjaśniając, co należy zrobić w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów immunologicznych działań niepożądanych. Każdy pacjent otrzyma od lekarza kartę pacjenta.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające do sformułowania zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są niewystarczające do sformułowania zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego LOQTORZI u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy LOQTORZI jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego i musi być podawany w postaci infuzji. Pierwszą infuzję należy podawać przez 60 minut za pomocą pompy infuzyjnej przez filtr infuzyjny (o wielkości porów 0,2 mikrona lub 0,22 mikrona). Jeśli podczas pierwszej infuzji nie wystąpiły reakcje związane z infuzją, kolejne infuzje można podawać przez 30 minut.

W przypadku stosowania produktu leczniczego LOQTORZI w tym samym dniu co chemioterapia, należy go podać przed chemioterapią przez inną linię dożylną.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Immunologiczne działania niepożądane

U pacjentów leczonych przeciwciałami skierowanymi przeciwko białku programowanej śmierci komórki typu 1. / ligandowi białka programowanej śmierci komórki typu 1. (PD-1/PD-L1), w tym toripalimabem, mogą wystąpić immunologiczne działania niepożądane, które mogą być ciężkie lub

prowadzić do zgonu. Podczas gdy immunologiczne działania niepożądane występują zazwyczaj w trakcie leczenia przeciwciałami skierowanymi przeciwko PD-1/PD-L1, ich objawy mogą wystąpić również po zakończeniu leczenia. Immunologiczne działania niepożądane mogą dotyczyć każdego narządu lub każdej tkanki i mogą równocześnie wpływać na więcej niż jeden układ organizmu. Istotne immunologiczne działania niepożądane wymienione w tym punkcie nie obejmują wszystkich możliwych ciężkich i prowadzących do zgonu reakcji immunologicznych.

Wczesne rozpoznanie i leczenie immunologicznych działań niepożądanych są kluczowe dla zapewnienia bezpieczeństwa stosowania przeciwciał skierowanych przeciwko PD-1/PD-L1. Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów immunologicznych działań niepożądanych. Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie jego trwania należy oceniać kliniczne parametry biochemiczne, w tym enzymy wątrobowe, stężenie kreatyniny i czynność tarczycy. W przypadku podejrzenia wystąpienia immunologicznych działań niepożądanych należy wdrożyć odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia alternatywnych etiologii, w tym zakażenia. Należy niezwłocznie wdrożyć postępowanie medyczne, w tym, w stosownych przypadkach, zapewnić specjalistyczną konsultację.

W zależności od rodzaju i stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać lub całkowicie zaprzestać podawania toripalimabu (patrz punkt 4.2). W przypadku konieczności wstrzymania lub całkowitego zaprzestania leczenia toripalimabem należy zastosować ogólnoustrojową terapię kortykosteroidami (prednizon w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub lek o równoważnym działaniu) do uzyskania poprawy do stopnia ≤ 1 . Jeśli podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego, należy rozpocząć leczenie dużymi dawkami steroidów (np. metyloprednizolonem w dawce 1 g/dobę podawanym dożylnie przez 3–5 dni). Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 , należy rozpocząć zmniejszanie dawki kortykosteroidów. U pacjentów, u których nie można opanować immunologicznych działań niepożądanych poprzez zastosowanie kortykosteroidów, należy rozważyć zastosowanie innych ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych. Jeśli jest to uzasadnione, należy wdrożyć hormonalną terapię zastępczą w leczeniu endokrynopatii.

Jeżeli działania niepożądane zmniejszą się do stopnia ≤ 1 ., a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu lub leku o równoważnym działaniu na dobę, leczenie toripalimabem można wznowić w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki toripalimabu.

Leczenia toripalimabem należy całkowicie zaprzestać w razie wystąpienia nawrotu dowolnego immunologicznego działania niepożądanego stopnia 3. oraz dowolnej toksycznej reakcji immunologicznej stopnia 4., z wyjątkiem endokrynopatii wyrównanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Poniżej omówiono wytyczne dotyczące leczenia toksyczności w przypadku działań niepożądanych, które niekoniecznie wymagają stosowania steroidów o działaniu ogólnoustrojowym (np. endokrynopatie i reakcje skórne).

Z danych z badań obserwacyjnych u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą autoimmunologiczną (ang. autoimmune disease, AID) wynika, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po leczeniu inhibitorami punktów kontrolnych może być zwiększone w porównaniu z ryzykiem u pacjentów bez wcześniej istniejącego AID. Dodatkowo, zaostrzenia podstawowego AID były częste, ale większość z nich była łagodna i możliwa do opanowania.

Immunologiczne zapalenie płuc

Zastosowanie toripalimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie płuc (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc. Podejrzenie zapalenia płuc należy potwierdzić w badaniach obrazowania radiologicznego i wykluczyć możliwe inne przyczyny. W zależności od wskazań klinicznych u pacjentów należy dokonać modyfikacji leczenia toripalimabem i zastosować kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 i wskazówki dotyczące leczenia kortykosteroidami w punkcie 4.4 powyżej).

Immunologiczne zapalenie jelita grubego

Zastosowanie toripalimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie jelita grubego, które może objawiać się biegunką (patrz punkt 4.8). W zależności od wskazań klinicznych pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego i dokonać u nich modyfikacji leczenia toripalimabem oraz zastosować leki przeciwbiegunkowe i kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 i wskazówki dotyczące leczenia kortykosteroidami w punkcie 4.4 powyżej). W przypadkach zapalenia jelita grubego opornego na leczenie kortykosteroidami należy rozważyć powtórzenie diagnostyki pod kątem zakażeń w celu wykluczenia alternatywnych etiologii. U pacjentów z opornym na leczenie kortykosteroidami immunologicznym zapaleniem jelita grubego przyjmujących inne przeciwciała skierowane przeciwko PD-1/PD-L1 zgłaszano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub jego reaktywacji.

Hepatotoksyczność i immunologiczne zapalenie wątroby

Zastosowanie toripalimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8). Na podstawie oceny klinicznej pacjentów należy okresowo i zgodnie ze wskazaniami monitorować pod kątem zmian w czynności wątroby. W zależności od wskazań klinicznych u pacjentów należy dokonać modyfikacji leczenia toripalimabem (patrz punkt 4.2) i zastosować kortykosteroidy (patrz wskazówki dotyczące leczenia kortykosteroidami w punkcie 4.4 powyżej).

Immunologiczne endokrynopatie

Niedoczynność kory nadnerczy

Zastosowanie toripalimabu może wywoływać pierwotną lub wtórną niedoczynność kory nadnerczy (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych klinicznych objawów niedoczynności kory nadnerczy. W przypadku wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy stopni 2.–4. należy wstrzymać podawanie toripalimabu do czasu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta przy zastosowaniu fizjologicznej hormonalnej terapii zastępczej (patrz punkt 4.2).

Zapalenie przysadki mózgowej

Zastosowanie toripalimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie przysadki mózgowej (patrz punkt 4.8). Zapalenie przysadki mózgowej może charakteryzować się występowaniem ostrych objawów związanych z efektem masy, takich jak ból głowy, światłowstręt lub zaburzenia pola widzenia. Zapalenie przysadki mózgowej może powodować niedoczynność przysadki. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia przysadki mózgowej. W przypadku wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej stopnia 2.–4. należy wstrzymać podawanie toripalimabu do czasu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta przy zastosowaniu fizjologicznej hormonalnej terapii zastępczej (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności tarczycy

Zastosowanie toripalimabu może wywoływać immunologiczne zaburzenia czynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Na podstawie oceny klinicznej, przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w jego trakcie, pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy.

Niedoczynność tarczycy można leczyć za pomocą terapii zastępczej bez przerywania leczenia toripalimabem i bez stosowania kortykosteroidów (patrz punkt 4.2). Zapalenie tarczycy może przebiegać z jednoczesnym występowaniem zaburzeń czynności tarczycy lub bez nich. Zapalenie tarczycy i nadczynność tarczycy można leczyć objawowo, co może obejmować supresję TSH i (lub) leczenie kortykosteroidami u pacjentów z ostrym zapaleniem tarczycy. W przypadku zapalenia tarczycy lub nadczynności tarczycy stopnia ≥ 3 . należy wstrzymać podawanie toripalimabu do czasu opanowania objawów za pomocą odpowiedniego postępowania medycznego i ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta. Należy monitorować pacjentów pod kątem niedoczynności tarczycy, która może rozwijać się w następstwie nadczynności tarczycy lub zapalenia tarczycy. Należy monitorować czynność tarczycy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniej hormonalnej terapii zastępczej.

Cukrzyca typu 1, która może przebiegać z cukrzycową kwasicyą ketonową

Zastosowanie toripalimabu może wywoływać immunologiczną cukrzycę typu 1 (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem hiperglikemii lub innych przedmiotowych i podmiotowych objawów cukrzycy. W zależności od wskazań klinicznych u pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥ 3 , należy rozpocząć leczenie cukrzycy typu 1 insuliną i wstrzymać podawanie toripalimabu. Leczenie toripalimabem można wznowić po wyrównaniu cukrzycy za pomocą odpowiedniego postępowania medycznego, w tym insulinoterapii, i ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjenta (patrz punkt 4.2).

Immunologiczne zapalenie nerek

Zastosowanie toripalimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie nerek (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem zmian w czynności nerek i w celu wykluczenia innych przyczyn zaburzeń czynności nerek. W zależności od wskazań klinicznych należy dokonać modyfikacji leczenia toripalimabem (patrz punkt 4.2) i włączyć leczenie kortykosteroidami (patrz wskazówki dotyczące leczenia kortykosteroidami w punkcie 4.4 powyżej).

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Zastosowanie toripalimabu może wywoływać immunologiczną wysypkę lub immunologiczne zapalenie skóry (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących przeciwciała skierowane przeciwko PD-1/PD-L1 zgłaszano występowanie złuszczonego zapalenia skóry, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi oraz toksycznej nekrolizy naskórka.

W zależności od wskazań klinicznych pacjentów należy monitorować pod kątem skórnych działań niepożądanych, dokonać u nich modyfikacji leczenia toripalimabem (patrz punkt 4.2) i zastosować kortykosteroidy (patrz instrukcje dotyczące leczenia kortykosteroidami w punkcie 4.4 powyżej).

Immunologiczne zapalenie mięśnia sercowego

Zastosowanie toripalimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego. W przypadku podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego należy niezwłocznie wdrożyć leczenie dużymi dawkami steroidów i niezwłocznie zapewnić konsultację kardiologiczną wraz z diagnostyką zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. W zależności od wskazań klinicznych u pacjentów należy dokonać modyfikacji leczenia toripalimabem (patrz punkt 4.2) i zastosować kortykosteroidy (patrz instrukcje dotyczące leczenia kortykosteroidami w punkcie 4.4 powyżej). Jeżeli ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami nie nastąpi poprawa, należy rozważyć dodanie leków immunosupresyjnych.

Immunologiczne zapalenie mięśni

Zastosowanie toripalimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie mięśni (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśni. Jeśli podejrzewa się zapalenie mięśni, należy seryjnie oznaczać aktywność aldolazy i kinazy kreatynowej oraz rozważyć diagnostykę zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. W zależności od wskazań klinicznych u pacjentów należy dokonać modyfikacji leczenia toripalimabem (patrz punkt 4.2) i zastosować kortykosteroidy (patrz instrukcje dotyczące leczenia kortykosteroidami w punkcie 4.4 powyżej).

Inne immunologiczne działania niepożądane

Ze względu na mechanizm działania toripalimabu mogą potencjalnie wystąpić inne immunologiczne działania niepożądane, w tym zdarzenia potencjalnie ciężkie (np. zapalenie mózgu, neuropatia demielinizacyjna [w tym zespół Guillaina-Barrégo], zespół miasteniczny, sarkoidoza, zapalenie naczyń, rhabdomioliza). Do istotnych klinicznie immunologicznych działań niepożądanych zgłaszanych u mniej niż 1% pacjentów leczonych toripalimabem w ramach badań klinicznych należą: zapalenie trzustki, zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, immunologiczne zapalenie stawów i immunologiczne zapalenie pęcherza moczowego. W zależności od wskazań klinicznych pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów immunologicznych działań niepożądanych, dokonać u nich modyfikacji leczenia toripalimabem (patrz punkt 4.2) i zastosować kortykosteroidy (patrz instrukcje dotyczące leczenia kortykosteroidami w punkcie 4.4 powyżej).

Działania niepożądane dotyczące przeszczepów

U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1, po wprowadzeniu tych leków do obrotu, zgłaszano odrzucanie przeszczepów narządów mięsnych. Leczenie toripalimabem może powodować zwiększenie ryzyka odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów mięsnych. U pacjentów z tej grupy należy rozważyć, czy korzyści z leczenia toripalimabem przeważają nad ryzykiem możliwego odrzucenia przeszczepionego narządu.

U pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation, HSCT*) przed leczeniem przeciwciałem skierowanym przeciwko PD-1/PD-L1 i po takim leczeniu może wystąpić zgon i inne ciężkie powikłania. Do powikłań związanych z przeszczepem należą: nadostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease, GVHD*), ostra GVHD, przewlekła GVHD, choroba zarostowa żył wątrobowych po kondycjonowaniu o zmniejszonej intensywności i zespół gorączkowy wymagający podawania steroidów (bez zidentyfikowanej przyczyny zakaźnej). Te powikłania mogą wystąpić pomimo zastosowania leczenia interwencyjnego w okresie pomiędzy hamowaniem PD-1/PD-L1, a wykonaniem allogenicznego HSCT. Należy zastosować ścisłą obserwację pacjenta pod kątem objawów wskazujących na powikłania związane z przeszczepem i bezzwłocznie wdrożyć postępowanie interwencyjne. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem przeciwciałem skierowanym przeciwko PD-1/PD-L1 przed lub po allogenicznym HSCT.

Reakcje związane z infuzją

Zastosowanie toripalimabu może powodować ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. W zależności od wskazań klinicznych u pacjentów należy dokonać modyfikacji leczenia toripalimabem i zastosować leczenie wspomagające (patrz punkt 4.2). U pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją, można rozważyć zastosowanie premedykacji lekami przeciwgorączkowymi i przeciwhistaminowymi w celu zmniejszenia ryzyka kolejnych reakcji związanych z infuzją.

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Do udziału w badaniach klinicznych z zastosowaniem toripalimabu nie kwalifikowali się pacjenci z czynnymi zakażeniami (czynna gruźlica, czynne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C albo zakażenie HIV), obniżoną odpornością (przyjmujący ogólnoustrojowe kortykosteroidy w dawce odpowiadającej >10 mg prednizonu na dobę w ciągu 2 tygodni przed randomizacją), czynnymi, ogólnoustrojowymi chorobami autoimmunologicznymi (z wyjątkiem wyrównanej niedoczynności tarczycy lub cukrzycy), czynnymi lub nieleczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, oceną stanu sprawności w skali Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) wynoszącą ≥2 lub śródmiąższową chorobą płuc w wywiadzie. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Ze względu na brak odpowiednich danych toripalimab należy stosować ostrożnie w tych populacjach po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji. Ze względu na fakt, że toripalimab jest usuwany z krążenia w wyniku przemian katabolicznych, nie przewiduje się występowania interakcji metabolicznych z innymi lekami. Toripalimab nie jest substratem cytochromu P450 ani transporterów substancji czynnych. Toripalimab nie jest cytokiną i jest mało prawdopodobne, aby był modulatorem cytokin. Dodatkowo nie oczekuje się, aby toripalimab wchodził w interakcje farmakokinetyczne (PK) z drobnocząsteczkowymi substancjami czynnymi. Nie ma dowodów wskazujących na interakcje w wyniku nieswoistego klirensu lub degradacji lizosomalnej w przypadku przeciwciał.

Należy unikać ogólnoustrojowego stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem podawania toripalimabu ze względu na możliwość ich wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność toripalimabu. Jednakże po rozpoczęciu leczenia toripalimabem można stosować ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne w celu leczenia immunologicznych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Kortykosteroidy mogą być również stosowane w ramach premedykacji, w przypadku stosowania toripalimabu w skojarzeniu z chemioterapią, jako środki zapobiegające wymiotom i (lub) w celu złagodzenia działań niepożądanych związanych z chemioterapią.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym i antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia toripalimabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki.

Ciąża

Brak danych na temat stosowania toripalimabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z zastosowaniem toripalimabu, jednak badania na zwierzętach wykazały, że hamowanie szlaku PD-1/PD-L1 może prowadzić do zwiększenia ryzyka immunologicznego odrzucenia rozwijającego się płodu, prowadząc do jego obumarcia (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzka immunoglobulina G4 (IgG4) przenika przez barierę łożyskową, w związku z tym toripalimab potencjalnie może być przekazywany z organizmu matki do organizmu rozwijającego się płodu. Toripalimabu nie należy stosować w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji, chyba że korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy toripalimab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że przeciwciała (w tym IgG4) przenikają do mleka ludzkiego, w związku z tym nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie toripalimabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Jeżeli kobieta zdecyduje się na leczenie toripalimabem, należy jej zalecić, aby nie karmiła piersią w trakcie stosowania toripalimabu i przez co najmniej 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki toripalimabu.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ toripalimabu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Toripalimab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów zgłaszano występowanie zawrotów głowy i zmęczenia po podaniu toripalimabu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Toripalimab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny (patrz punkt 4.2)

Bezpieczeństwo stosowania toripalimabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny oceniano w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06 z udziałem 403 pacjentów z rakiem nosogardła (ang. *nasopharyngeal carcinoma*, *NPC*) lub rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, *OSCC*) przyjmujących 240 mg toripalimabu co 3 tygodnie.

Mediana czasu trwania leczenia u tych pacjentów wynosiła 6,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 2,1 roku). Częstości wymienione poniżej i w tabeli 2. są podane w oparciu o wszystkie zgłoszone działania niepożądane leku niezależnie od oceny związku przyczynowo-skutkowego przez badacza. W tej populacji pacjentów najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (44,9%), leukopenia (41,7%), neutropenia (39,0%), małopłytkowość (30,3%), nudności (29,8%), wymioty (27,3%), zmniejszony apetyt (23,8%), wysypka (23,8%), zmęczenie (23,6%), nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (22,3%), niedoczynność tarczycy (18,4%), zaparcia (16,6%), neuropatia (15,1%), zapalenie jelita grubego (14,1), gorączka (13,6%), kaszel (11,4%), świąd (11,4%), zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny (11,2%) i hiponatremia (10,2%). U pacjentów z NPC częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 81,5% w przypadku leczenia skojarzonego z zastosowaniem toripalimabu i 83,9% w przypadku otrzymywania samej chemioterapii, natomiast u pacjentów z OSCC wynosiła 24,9% w przypadku leczenia skojarzonego z zastosowaniem toripalimabu i 13,6% w przypadku otrzymywania samej chemioterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych dotyczących stosowania toripalimabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią wymieniono w tabeli 2. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano według następujących kryteriów: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 2 uwzględnia wyłącznie działania niepożądane związane z leczeniem farmakologicznym. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych oparto na częstości ich występowania z dowolnej przyczyny, przy czym część działań niepożądanych mogła być spowodowana innymi przyczynami niż produkt leczniczy, takimi jak choroba, inne leki lub przyczyny niepowiązane. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą od 1514 pacjentów narażonych na działanie toripalimabu (w tym 1100 pacjentów narażonych na działanie toripalimabu w monoterapii i 514 pacjentów narażonych na skojarzenie z chemioterapią), przy średnim (zakres: od 0,03 do 35,9 miesiąca) czasie trwania ekspozycji na toripalimab wynoszącym 7,0 miesiący i medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 3,7 miesiąca (zakres międzykwartylowy: 8,7 miesiąca) w 15 badaniach klinicznych fazy I, II lub III. Informacje na temat danych demograficznych i wyjściowej charakterystyki uczestników głównych badań klinicznych przedstawiono w punkcie 5.1.

Przed rozpoczęciem leczenia toripalimabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią należy zapoznać się z ChPL odpowiednich składników terapii skojarzonej.

Tabela 2. Działania niepożądane u pacjentów leczonych toripalimabem

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zakażenie (nieokreślone co do miejsca zakażenia czy patogenu), zakażenia ucha ¹ , zakażenia zębów i tkanek miękkich jamy ustnej ² , zakażenie wirusem opryszczki zwykłej/półpaśca
Niezbyt często	zapalenie spojówek, zapalenie dziąseł, zakażenia skóry i tkanki podskórnej ³ , zakażenia skóry, bakteriemia, zakażenie palców stóp, zanokcica / dermatofitoza paznokci, zapalenie szpiku i kości, gruźlica płuc
Rzadko	zapalenie uchyłków, reaktywacja zapalenia wątroby typu B, ropień mięśni, urosepsa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	ból w obrębie guza
Niezbyt często	krwotok z guza, pęknięcie guza

Rzadko	zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość
Często	leukocytoza, neutrofilia, limfopenia
Niezbyt często	koagulopatia, niewydolność szpiku kostnego, mielosupresja
Rzadko	eozynopenia, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość, choroba posurowicza
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy
Często	nadczynność tarczycy
Niezbyt często	zapalenie tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy / zmniejszone stężenie kortyzolu, zaburzenia tarczycy (z wyłączeniem niedoczynności i nadczynności tarczycy), zapalenie przysadki mózgowej / zespół pustego siodła
Rzadko	nadczynność przysadki, niedoczynność przysadki mózgowej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszony apetyt, hiponatremia, zmniejszenie masy ciała, hipoproteinemia, hiperglikemia, hipokaliemia, hiperurykemia / dna moczanowa
Często	hipochloremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperkaliemia, hiperkalcemia, hipoglikemia, odwodnienie
Niezbyt często	zaburzenia równowagi elektrolitowej, hiperfosfatemia, hipernatremia, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej ⁴ , cukrzyca, niedożywienie, hipowolemia
Rzadko	hipolipidemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	hipersomnia/bezsenna
Niezbyt często	depresja/dysforia, niepokój
Rzadko	zaburzenia psychiczne, tiki
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	neuropatia ⁵
Często	nieukładowe zawroty głowy, ból głowy, neurotoksyczność, dysgeuzja
Niezbyt często	senność, omdlenie, encefalopatia, padaczka, drżenie, zaburzenia pamięci, dyzartria, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia mowy
Rzadko	zaburzenia uwagi, krwotok śródczaszkowy, paraplegia
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie
Niezbyt często	zapalenie oka ⁶ , zaburzenia ruchu gałek ocznych, tarcza zastoinowa
Rzadko	zwiotczenie skóry powiek, przełom jaskrowo-rzęskowy, nadwzroczność, krwotok siatkówkowy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	zaburzenia ucha ⁷
Niezbyt często	układowe zawroty głowy, głuchota
Zaburzenia serca	
Bardzo często	arytmia ⁸
Niezbyt często	wysiłek osierdziowy, niewydolność serca / zaburzenia czynności serca, zapalenie mięśnia sercowego / immunologiczne zapalenie mięśnia sercowego, uszkodzenie mięśnia sercowego / niedokrwienie mięśnia sercowego, dyskomfort ze strony serca
Rzadko	choroba zastawki aortalnej, zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe	

Często	nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze / niedociśnienie ortostatyczne, zatorowość i zakrzepica
Niezbyt często	zapalenie żył
Rzadko	tętniak aorty, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	kaszel
Często	duszność, zapalenie płuc / immunologiczna choroba płuc / śródmiąższowa choroba płuc, zaburzenia górnych dróg oddechowych ⁹ , krwiotłucie, krwawienie z nosa, wysięk opłucnowy, czkawka, dysfonia, alergiczny nieżyt nosa
Niezbyt często	niedrożność nosa, niewydolność oddechowa, skurcz oskrzeli, zaburzenia zatok, aspiracyjne zapalenie płuc, zwiększona ilość płwociny, przetoka tchawiczo-przłykowa
Rzadko	płyn w jamie opłucnej, zapalenie opłucnej, pogrubienie strun głosowych
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności/dyspepsja/odbijanie, wymioty, zaparcia/dyschezja, zapalenie jelita grubego / biegunka, ból brzucha
Często	zapalenie jamy ustnej, rozdęcie brzucha / wzdęcia, suchość w jamie ustnej, dysfagia, ból zęba, krwotok z przewodu pokarmowego, choroba refluksowa żołądkowo-przłykowa / hiperchlorhydria
Niezbyt często	niedrożność jelit / podniedrożność jelita, zapalenie żołądka, zapalenie żołądka i jelit, niedrożność przłyku, zapalenie trzustki, ból odbytu, zaburzenia żołądka, wrzód żołądka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, rozszerzenie żołądka, przetoka żołądkowa, niedoczulica w jamie ustnej
Rzadko	kamienie kałowe, wrzód przłyku, zaburzenia trzustki, rozedma pęcherzykowa jelit, opuchnięty język, odbarwienie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	Hiperbilirubinemia/żółtaczka
Często	zapalenie wątroby ¹⁰ , zwiększenie całkowitego stężenia kwasów żółciowych
Niezbyt często	ból wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka ¹¹ , świąd
Często	łysienie, bielactwo, zaburzenia pigmentacji
Niezbyt często	nocne poty, zaburzenia skórne, złuszczenie skóry, nadpotliwość, suchość skóry, owrzodzenie skóry, zmiany koloru włosów, łuszczyca, reakcja nadwrażliwości na światło, przebarwienia skóry
Rzadko	zapalenie skórno-mięśniowe, leukoderma, neurodermit, onycholiza, ból skóry, zapalenie tkanki podskórnej, pęcherzyca, plamica starcza, teleangiektazja
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	ból mięśniowo-szkieletowy
Często	osłabienie mięśni, zapalenie stawów / zmniejszenie zakresu ruchu stawów / zapalenie okołostawowe
Niezbyt często	skurcze mięśni, protruzja krążka międzykręgowego, zapalenie mięśni
Rzadko	guz w obrębie kończyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	białkomocz, krwimocz
Często	uszkodzenie nerek / nefropatia
Niezbyt często	częstomocz, wodonercze, poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego, poszerzenie moczowodu
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, wodniak moczowodu, immunologiczne zaburzenia nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	

Niezbyt często	łagodny rozrost gruczołu krokowego, ból piersi, obrzęk narządów płciowych, obrzęk moszny
Rzadko	skąpe miesiączkowanie, miesiączki krwotoczne, zaburzenia miesiączkowania, nieregularne miesiączkowanie, zwapnienie gruczołu krokowego, zapalenie sromu i pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie, gorączka, ból ¹²
Często	obrzęk, choroba grypopodobna, obrzęk twarzy, dreszcze, zaburzenia oczu ¹³
Niezbyt często	ból twarzy, opuchlizna, nietolerancja temperatury, pragnienie
Rzadko	reakcje w miejscu podania, hiperplazja, ból związany z wyrobem medycznym, wpływ wydzieliny
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	nieprawidłowy wynik badań czynności wątroby, nieprawidłowy wynik badań czynności tarczycy, zwiększenie lub zmniejszenie stężenia lipidów, nieprawidłowy wynik badań moczu ¹⁴
Często	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, zmniejszona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi / zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększona aktywność amylazy, nieprawidłowa liczba limfocytów / nieprawidłowa liczba monocytów, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększona masa ciała, zwiększona aktywność lipazy, nieprawidłowy elektrokardiogram, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, dodatni wynik badania na krew utajoną, nieprawidłowe wyniki badań kardiologicznych ¹⁵
Niezbyt często	zwiększona liczba płytek krwi, dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwtrądzinowych, nieprawidłowa liczba eozynofili, zwiększone stężenie prolaktyny we krwi, zmniejszone stężenie testosteronu we krwi, zwiększone stężenie hormonu folikulotropowego we krwi, zwiększone stężenie hormonu luteinizującego we krwi, zmniejszone wydzielanie moczu
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Niezbyt często	reakcja związana z infuzją, stłuczenie / uszkodzenie mięśnia, złamanie żebra

Poniższe terminy reprezentują grupę powiązanych zdarzeń, które opisują stan medyczny, a nie pojedyncze zdarzenie.

¹ Zakażenia ucha obejmują zapalenie wyrostka sutkowatego, zapalenie błony bębenkowej i zapalenie ucha środkowego.

² Zakażenia zębów i tkanek miękkich jamy ustnej obejmują kandydozę jamy ustnej, zapalenie okołokoronowe i zapalenie przyzębia.

³ Zakażenia skóry i tkanki podskórnej obejmują zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych i ropień podskórny.

⁴ Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej obejmują kwasicę metaboliczną, zasadowicę metaboliczną i zaburzenia metaboliczne.

⁵ Neuropatia obejmuje znieczulicę, anosmię, mrowienie, niedoczulicę, objaw Lhermitte'a, uszkodzenie nerwów, neuropatię obwodową, parestezję, parosmię, obwodową neuropatię ruchową, obwodową neuropatię czuciową, porażenie nerwu strzałkowego, porażenie języka, zaburzenie nerwu VI, uszkodzenie nerwu VI i porażenie strun głosowych.

⁶ Zapalenie oka obejmuje zapalenie oka, zapalenie tęczówki, zapalenie rogówki i zapalenie błony naczyniowej oka.

⁷ Zaburzenia ucha obejmują ból ucha, zaburzenia trąbki Eustachiusza, niedosłuch, zapalenie ucha środkowego, wyciek z ucha i szum w uszach.

⁸ Na podstawie standardowego zapytania obejmującego bradyarytmie i tachyarytmie.

⁹ Zaburzenia górnych dróg oddechowych obejmują katar, suchość w gardle, obrzęk krtani, ból krtani, niedrożność nosa, ból nosa, nieżyt nosa i podrażnienie gardła.

¹⁰ Zapalenie wątroby obejmuje uszkodzenie wątroby wywołane lekami, niewydolność wątroby, nieprawidłową czynność wątroby i immunologiczne zapalenie wątroby.

¹¹ Wysypka obejmuje zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, wykwity polekowe, egzemy, rumień, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry dłoni, zespół erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej, grudki, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę świądową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, blaszkę skórną i pokrzywkę.

¹² Ból obejmuje dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, ból oka, ból węzłów chłonnych, niesercowy ból w klatce piersiowej i ból.

¹³ Zaburzenia oka obejmują zaćmę, podwójne widzenie, suchość oka, świąd oka i opuchliznę oka.

¹⁴ Nieprawidłowe wyniki badań moczu obejmują obecność bilirubiny w moczu, obecność kryształów w moczu, obecność glukozy w moczu, zwiększenie stężenia mocznika w moczu, obecność wałeczków w moczu, obecność osadu w moczu, zwiększenie stężenia bilirubiny w moczu, obecność ciał ketonowych w moczu, zwiększenie stężenia urobilinogenu w moczu oraz obecność białych krwinek w moczu.

¹⁵ Nieprawidłowe wyniki badań kardiologicznych obejmują zwiększenie aktywności frakcji sercowej kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego i zwiększenie stężenia troponiny.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane dotyczące wymienionych poniżej immunologicznych działań niepożądanych pochodzą od 403 pacjentów, którzy przyjmowali toripalimab w dawce 240 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny i gemcytabinę (n=146) lub w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem (n=257). Wytyczne postępowania w przypadku tych działań niepożądanych opisano w punktach 4.2 i 4.4.

Immunologiczne działania niepożądane (patrz punkt 4.4)

Immunologiczne zapalenie płuc

Immunologiczne zapalenie płuc wystąpiło u 3,2% (13/403) pacjentów przyjmujących toripalimab w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06, w tym 2 (0,5%) działania niepożądane stopnia 3. i 7 (1,7%) działań niepożądanych stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 5,4 miesiąca (zakres: od 1,3 do 16,6 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: od 0,8 do 20,9 miesiąca). Kortykosteroidy podano 69,2% (9/13) pacjentów. Toripalimab zaprzestano całkowicie stosować u 3 (0,7%) pacjentów i wstrzymano podawanie u 5 (1,2%) pacjentów. Immunologiczne zapalenie płuc ustąpiło u 31,0% (4/13) pacjentów.

Immunologiczne zapalenie jelita grubego

Immunologiczne zapalenie jelita grubego wystąpiło u 0,7% (3/403) pacjentów przyjmujących toripalimab w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06, co obejmowało 2 (0,5%) działania niepożądane stopnia 3. i 1 (0,2%) stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego wynosiła 3,7 mies. (zakres: od 1,5 do 5,1 mies.). Mediana czasu trwania wynosiła 1,3 mies. (zakres: od 1,3 do 1,3 mies.). Kortykosteroidy podano 66,7% (2/3) tych pacjentów. Toripalimab zaprzestano całkowicie stosować u 2 (0,5%) pacjentów i wstrzymano u 1 (0,2%) pacjenta. Immunologiczne zapalenie jelita grubego ustąpiło u 33% (1/3) tych pacjentów.

Hepatotoksyczność i immunologiczne zapalenie wątroby

Immunologiczne zapalenie wątroby wystąpiło u 2,0% (8/403) pacjentów przyjmujących toripalimab w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06, co obejmowało 2 (0,5%) działania niepożądane stopnia 4., 5 (1,2%) działań niepożądanych stopnia 3. i 1 (0,2%) działanie niepożądane stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby wynosiła 4,0 miesiące (zakres: od 0,7 do 22,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 0,6 miesiąca (zakres: od 0,4 do 3,2 miesiąca). Kortykosteroidy podano 7 z 8 (87,5%) pacjentów. Toripalimab zaprzestano całkowicie stosować u 5 (1,2%) pacjentów i wstrzymano podawanie u 2 (0,5%) pacjentów. Immunologiczne zapalenie wątroby ustąpiło u 87,5% (7/8) tych pacjentów.

Immunologiczne endokrynopatie

Immunologiczna niedoczynność kory nadnerczy wystąpiła u 0,2% (1/403) pacjentów przyjmujących toripalimab w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06, w tym 1 (0,2%) działanie niepożądane stopnia 3. Czas do wystąpienia działania niepożądanego wynosił 2,0 miesiące. Pacjentowi podano kortykosteroidy. Leczenie toripalimabem zostało całkowicie zaprzestane.

Zapalenie tarczycy wystąpiło u 2,0% (8/403) pacjentów przyjmujących toripalimab w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06, w tym 4 działania niepożądane stopnia 2. (1,0%) i 4 działania niepożądane stopnia 1. (1,0%). Mediana czasu do wystąpienia zapalenia tarczycy wynosiła 5,9 miesiąca (zakres: od 0,7 do 13,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 11,7 miesiąca (zakres: od 7,4 do 17,8 miesiąca). Zastosowanie kortykosteroidów było konieczne u 1/8 (12,5%) pacjentów, a hormonalnej terapii zastępczej u 5/8 (62,5%). Toripalimab zaprzestano całkowicie stosować u 1/403 (0,2%) pacjentów i przerwano dawkowanie u 1/403 (0,2%) pacjentów. Zapalenie tarczycy ustąpiło u 12,5% (1/8) tych pacjentów.

U pacjentów przyjmujących toripalimab w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06 nadczynność tarczycy wystąpiła u 2,0% (8/403) pacjentów, z których wszystkie przypadki stanowiły działania niepożądane stopnia 1. Mediana czasu do wystąpienia nadczynności tarczycy wynosiła 6,5 miesiąca (zakres: od 1,5 do 12,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: od 0,7 do 3,7 miesiąca).

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 17,1% (69/403) pacjentów przyjmujących toripalimab w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06, w tym 46 działań niepożądanych stopnia 2. (11,4%) i 23 działania niepożądane stopnia 1. (5,7%). Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności tarczycy wynosiła 5,9 miesiąca (zakres: od 1,2 do 20,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 3,2 miesiąca (zakres: od 0,4 do 30,6 miesiąca). U 72,5% (50/69) pacjentów konieczne było zastosowanie terapii zastępczej hormonami tarczycy. Kortykosteroidy podano 1/69 (1,4%) pacjentów. Żaden pacjent nie zaprzestał przyjmowania toripalimabu, a 1,2% (5/403) pacjentów przerwało jego stosowanie.

U pacjentów przyjmujących toripalimab w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06 cukrzyca wystąpiła u 0,2% (1/403) pacjentów, w tym 1 (0,2%) działanie niepożądane stopnia 3. i brak działań niepożądanych stopnia 2. Czas do wystąpienia cukrzycy wynosił 0,7 miesiąca. Pacjent nie przyjmował kortykosteroidów, ale był leczony insuliną. Pacjent nie przerwał ani całkowicie nie zaprzestał stosowania toripalimabu.

U pacjentów otrzymujących toripalimab w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06 zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,2% (1/403) pacjentów, w tym 1 (0,2%) działanie niepożądane stopnia 2. Czas do wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej wynosił 23,7 miesiąca. Zastosowano kortykosteroidy, a pacjent nie przerwał ani całkowicie nie zaprzestał stosowania toripalimabu.

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 9,4% (38/403) pacjentów przyjmujących toripalimab w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06, w tym 12 działań niepożądanych stopnia 3. (3,0%) i 8 stopnia 2. (2,0%). Mediana czasu do wystąpienia skórnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym wynosiła 1,0 miesiąc. (zakres: od 0,1 do 23,1 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,2 miesiąca (zakres: od 0,1 do 13,1 miesiąca). U 18,4% (7/38) pacjentów ze skórnymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym konieczne było zastosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów. Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym doprowadziły do całkowitego zaprzestania lub przerwania stosowania toripalimabu u 1,5% (6) pacjentów. Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym ustąpiły u 73,7% (28/38) tych pacjentów.

Immunologiczne zapalenie mięśnia sercowego

Immunologiczne zapalenie mięśnia sercowego wystąpiło u 0,7% (3/403) pacjentów przyjmujących toripalimab w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06, w tym 2 (0,5%) działania niepożądane stopnia 4. i 1 (0,2%) działanie niepożądane stopnia 3. Mediana czasu do wystąpienia immunologicznego zapalenia mięśnia sercowego wynosiła 1,7 miesiąca (zakres: od 1,4 do 4,1 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,3 miesiąca (zakres: od 1,0 do 1,6 miesiąca). U wszystkich trzech pacjentów z immunologicznym zapaleniem mięśnia sercowego zastosowano kortykosteroidy. Dwóch pacjentów całkowicie zaprzestało stosowania toripalimabu, a żaden nie przerwał dawkowania. Immunologiczne zapalenie mięśnia sercowego ustąpiło u 33,3% (1/3) tych pacjentów.

Immunologiczne zapalenie mięśni

Immunologiczne zapalenie mięśni wystąpiło u 0,5% (2/403) pacjentów przyjmujących toripalimab w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06, w tym 2 (0,5%) zdarzenia niepożądane stopnia 3. i brak zdarzeń niepożądanych stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia immunologicznego zapalenia mięśni wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: od 1,2 do 3,9 miesiąca). U dwóch pacjentów z immunologicznym zapaleniem mięśni zastosowano kortykosteroidy i u obu całkowicie zaprzestano stosowania toripalimabu.

Immunologiczne zapalenie nerek

Immunologiczne zapalenie nerek wystąpiło u 0,2% (1/403) pacjentów przyjmujących toripalimab w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06. Czas do wystąpienia immunologicznego zapalenia nerek wynosił 18,2 miesiąca, a czas trwania 3,3 miesiąca. Pacjent z immunologicznym zapaleniem nerek (stopnia 4.) wymagał zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów, przy czym zapalenie nerek doprowadziło do zaprzestania podawania toripalimabu. Zapalenie nerek u tego pacjenta ustąpiło.

Inne immunologiczne działania niepożądane

Immunologiczne zapalenie pęcherza moczowego wystąpiło u 0,5% (2/403) pacjentów przyjmujących toripalimab w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06, w tym 1 działanie niepożądane stopnia 3. (0,2%) i 1 działanie niepożądane stopnia 1. (0,2%). Mediana czasu do wystąpienia immunologicznego zapalenia pęcherza moczowego wynosiła 5,0 miesięcy (zakres: od 3,4 do 6,6 miesiąca). Leczenie kortykosteroidami było konieczne u jednego pacjenta z zapaleniem pęcherza moczowego stopnia 3., który również całkowicie zaprzestał stosowania toripalimabu. U drugiego pacjenta nie przerwano dawkowania. U pacjenta z immunologicznym zapaleniem pęcherza moczowego stopnia 3. ustąpiło ono po zastosowaniu leczenia kortykosteroidami.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 11 (2,7%) spośród 403 pacjentów przyjmujących toripalimab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny w badaniach JUPITER-02 lub JUPITER-06, w tym działania niepożądane stopnia 4. (0,2%), stopnia 3. (0,2%) i stopnia 2. (0,5%).

Ogółem reakcje związane z infuzją wystąpiły u 28 (1,8%) z 1514 pacjentów leczonych toripalimabem, w tym reakcje stopnia 4. (0,07%) i stopnia 3. (0,13%). Reakcja związana z infuzją doprowadziła do całkowitego zaprzestania podawania toripalimabu u 3 (0,2%) pacjentów. Typowe objawy reakcji związanej z infuzją obejmują gorączkę, dreszcze, wysypkę, świąd, nudności i niedociśnienie.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, ten produkt leczniczy wykazuje potencjał immunogenny. U pacjentów przyjmujących toripalimab stwierdzono obecność związanych z leczeniem przeciwciał skierowanych przeciwko toripalimabowi u 8,7% (128/1479) ocenianych pacjentów. Nie było dowodów na jakikolwiek klinicznie istotny wpływ rozwoju przeciwciał skierowanych przeciwko toripalimabowi na jego farmakokinetykę. We wszystkich badaniach mediana czasu do wystąpienia przeciwciał skierowanych przeciwko lewemu (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) wynosiła 46 dni (zakres: od 14 do 506 dni). Ze względu na niewystarczającą liczbę pacjentów w zestawie danych nie można odpowiednio ocenić wpływu ADA na skuteczność produktu leczniczego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 403 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych toripalimabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny 73,2% (295/403) stanowiły osoby w wieku poniżej 65 lat, a 26,8% (108/403) osoby w wieku 65 lat lub starsze.

Zasadniczo nie zaobserwowano różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania toripalimabu pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat a młodszymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych lub podmiotowych objawów działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01FF13

Mechanizm działania

Toripalimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2 wyzwalającymi hamowanie odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1, w tym przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Wiązanie ligandów PD-1, tj. PD-L1 i PD-L2, z receptorem PD-1 znajdującym się na limfocytach T hamuje proliferację limfocytów T, wytwarzanie cytokin i aktywność cytotoksyczną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak nosogardła

Skuteczność stosowania toripalimabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną oceniano w badaniu JUPITER-02 (randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo) z udziałem 289 pacjentów z przerzutowym lub nawrotowym, miejscowo zaawansowanym rakiem nosogardła (NPC), niekwalifikujących się do leczenia z zamiarem wyleczenia, których choroby nawrotowej lub przerzutowej nie leczono wcześniej za pomocą chemioterapii ogólnoustrojowej. U pacjentów z nawrotem NPC po leczeniu z zamiarem wyleczenia wymagany był co najmniej 6-miesięczny odstęp między ostatnią dawką radioterapii lub chemioterapii a nawrotem. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi innymi niż stabilna niedoczynność tarczycy lub cukrzyca typu 1 oraz pacjenci wymagający zastosowania ogólnoustrojowej immunosupresji.

Randomizację stratyfikowano według stanu sprawności w skali ECOG (0 vs. 1) i stadium choroby (nawrotowa vs. przerzutowa) w momencie włączenia do badania. Pacjentów zrandomizowano (1:1) do przyjmowania jednego z następujących schematów leczenia:

- toripalimab w dawce 240 mg podawany dożylnie w dniu 1. w skojarzeniu z cisplatyną stosowaną w dawce 80 mg/m² w dniu 1. oraz gemcytabiną stosowaną w dawce 1000 mg/m² w dniach 1. i 8. co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli, a następnie toripalimab w dawce 240 mg raz na 3 tygodnie, lub
- placebo podawane dożylnie w dniu 1. w skojarzeniu z cisplatyną stosowaną w dawce 80 mg/m² w dniu 1. i gemcytabiną stosowaną w dawce 1000 mg/m² w dniach 1. i 8. co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli, a następnie placebo raz na 3 tygodnie.

Leczenie z zastosowaniem toripalimabu lub placebo kontynuowano do wystąpienia progresji choroby zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) wersja 1.1 (z wyjątkiem wskazanym poniżej), niedopuszczalnej toksyczności lub maksymalnie przez 2 lata. Dopuszczono podawanie toripalimabu po progresji radiograficznej, jeśli w ocenie badacza pacjent odnosił korzyści. Oceny guza dokonywano co 6 tygodni przez pierwsze 12 miesięcy, a następnie co 9 tygodni. Główną miarą oceny skuteczności był okres przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*,

PFS) zgodnie z kryteriami RECIST w wersja 1.1 według oceny niezależnej komisji weryfikującej nieznającej przydzielonego leczenia (ang. *Blinded Independent Review Committee, BIRC*).

Charakterystyka badanej populacji była następująca: mediana wieku 48 lat (zakres: od 19 do 72 lat), 4,8% osób w wieku 65 lat lub starszych, 83% mężczyzn, 100% Azjatów, stopień sprawności w skali ECOG równy 0 (57%) lub 1 (43%). W momencie randomizacji u około 86% badanej populacji występowała choroba przerzutowa, przy czym na podtypy histologiczne NPC składały się: rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (98%), rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (1%) i niesklasyfikowany NPC/inny (1%). U większości (63%) pacjentów miano wirusa Epsteina-Barr (EBV) w surowicy wynosiło ≥ 2000 j./ml.

Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę PFS według oceny BIRC i OS u pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej toripalimab w skojarzeniu z cisplatyną/gemcytabiną w porównaniu z grupą przyjmującą cisplatynę i gemcytabinę z placebo.

Wyniki badania dotyczące skuteczności leczenia przedstawiono w tabeli 3., na rycinie 1. i rycinie 2. poniżej.

Tabela 3. Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu JUPITER-02

Punkty końcowe¹	Toripalimab +cisplatyna/gemc ytabina N=146	Placebo +cisplatyna/ gemcytabina N=143
Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) według oceny BIRC		
Liczba zdarzeń PFS (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
Mediana PFS, miesiące (95% CI)	21,4 (11,7; NE)	8,2 (7,0; 9,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ²	0,52 (0,37; 0,73)	
Nominalna wartość p ³	<0,0001	
Czas przeżycia całkowitego (OS)		
Liczba zgonów (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Mediana OS, w miesiącach (95% CI)	NE (38,7; NE)	33,7 (27,0; 44,2)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ²	0,63 (0,45; 0,89)	
wartość p ³	0,0083	

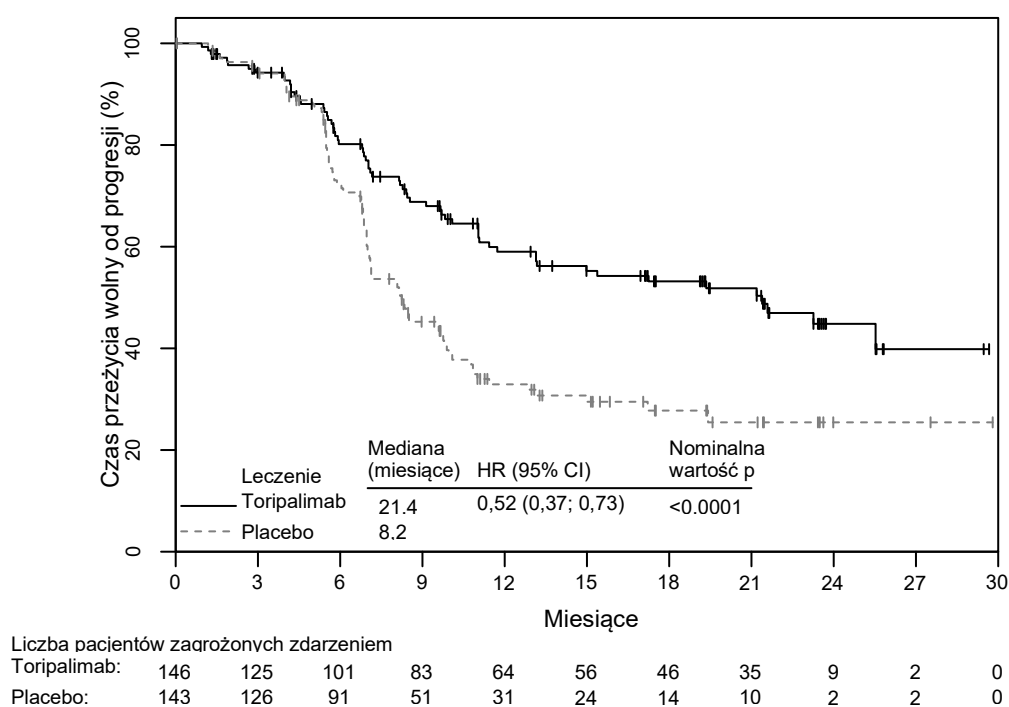
¹Analiza końcowa PFS bazowała na danych z datą graniczną zbierania 8 czerwca 2021 r., a analiza końcowa OS bazowała na danych z datą graniczną zbierania 18 listopada 2022 r.

² Współczynnik ryzyka i jego przedział ufności obliczono przy użyciu stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

³ Dwustronna wartość p w oparciu o test logarytmicznych rang ze stratyfikacją.

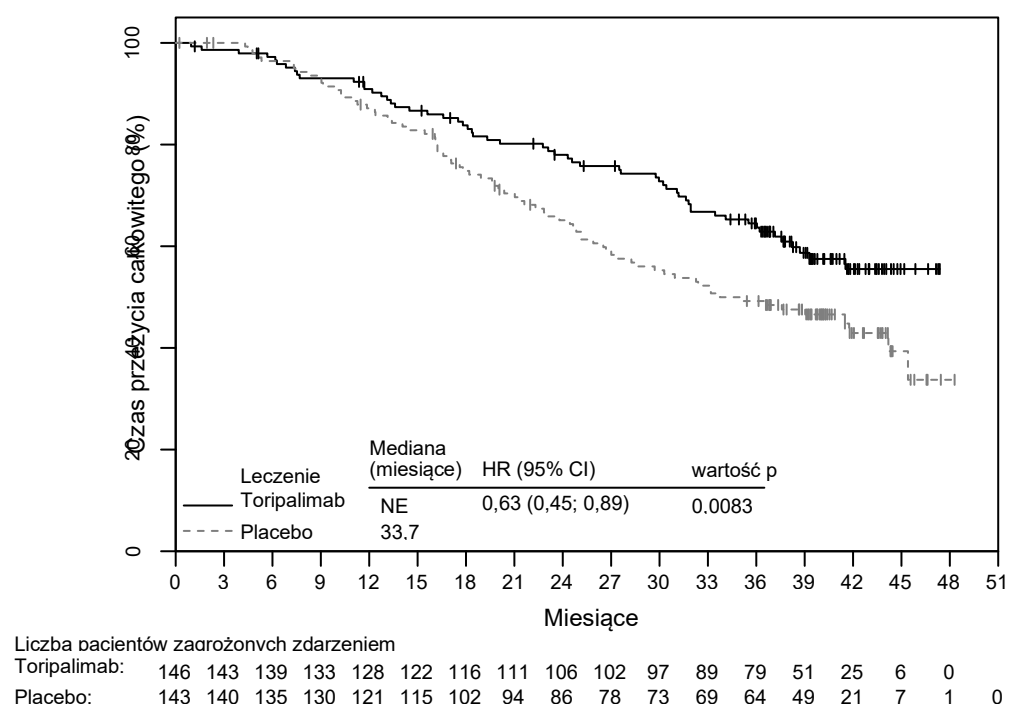
BIRC = Blinded Independent Review Committee, niezależna komisja weryfikująca nieznająca przydzielonego leczenia; CI = confidence interval, przedział ufności; NE = not estimable, niemożliwe do oszacowania

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS według oceny BIRC w badaniu JUPITER-02



Data graniczna gromadzenia danych: 8 czerwca 2021 r.

Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące czasu przeżycia całkowitego w badaniu JUPITER-02



Data graniczna gromadzenia danych: 18 listopada 2022 r.

W eksploracyjnych analizach podgrup PFS i OS skala efektów leczenia była podobna w poszczególnych podgrupach pacjentów według statusu ekspresji PD-L1 lub miana wirusa EBV.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w wieku ≥ 65 lat stanowili mniejszość (4,8%; 14/289). Ze względu na zbyt ograniczoną liczbę danych nie można wyciągnąć wniosków dotyczących tej populacji.

Rak płaskonabłonkowy przełyku

Skuteczność toripalimabu w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną oceniano w badaniu JUPITER-06 (randomizowanym, wielośrodkowym, jednoobszarowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo) z udziałem 514 pacjentów z przerzutowym lub nawrotowym, miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (OSCC), u których choroby nawrotowej lub przerzutowej nie leczono wcześniej za pomocą chemioterapii ogólnoustrojowej. U pacjentów z nawrotem OSCC po leczeniu z zamiarem wyleczenia wymagany był co najmniej 6-miesięczny odstęp między ostatnią dawką chemioterapii adiuwantowej, neoadiuwantowej, radioterapii bądź też chemioradioterapii a nawrotem lub co najmniej 12-miesięczny odstęp między ostatnią dawką chemioterapii adiuwantowej / chemioradioterapii z zastosowaniem paklitakselu i cisplatyny a nawrotem. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi innymi niż stabilna niedoczynność tarczycy lub cukrzyca typu 1 oraz pacjenci wymagający zastosowania ogólnoustrojowej immunosupresji.

Randomizację stratyfikowano według stanu sprawności w skali ECOG (0 vs. 1) i leczenia radioterapią w przeszłości (tak vs. nie). Pacjentów zrandomizowano (1:1) do przyjmowania jednego z następujących schematów leczenia:

- toripalimab w dawce 240 mg podawany dożylnie w skojarzeniu z paklitakselem w dawce 175 mg/m² podawanym dożylnie i cisplatyną w dawce 75 mg/m² podawaną dożylnie w dniu 1. co 3 tygodnie przez 4 do 6 cykli, a następnie toripalimab w dawce 240 mg raz na 3 tygodnie, lub
- placebo podawane dożylnie w skojarzeniu z paklitakselem w dawce 175 mg/m² podawanym dożylnie i cisplatyną w dawce 75 mg/m² podawaną dożylnie w dniu 1. co 3 tygodnie przez 4 do 6 cykli, a następnie placebo raz na 3 tygodnie.

Leczenie z zastosowaniem toripalimabu lub placebo kontynuowano do wystąpienia progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST wersja. 1.1, niedopuszczalnej toksyczności (z wyjątkiem wskazanym poniżej), lub maksymalnie przez 2 lata. Oceny guza dokonywano co 6 tygodni przez pierwsze 12 miesięcy, a następnie co 9 tygodni. Równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi były okres przeżycia bez progresji choroby (PFS) zgodnie z kryteriami oceny RECIST wersja 1.1 według oceny niezależnej komisji weryfikującej nieznającej przydzielonego leczenia (BIRC) i czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS).

Charakterystyka badanej populacji była następująca: mediana wieku 63 lata (zakres: od 20 do 75 lat), 38% osób w wieku 65 lat lub starszych, 85% mężczyzn, 100% Azjatów, stopień sprawności w skali ECOG równy 0 (26%) lub 1 (74%). W momencie dołączenia do badania u 79% pacjentów występowała choroba przerzutowa.

Wyniki końcowej analizy PFS ustalonego przez BIRC wykazały statystycznie istotną poprawę PFS. W analizie końcowej OS (data graniczna zbierania danych: 23 lutego 2023 r.) badanie wykazało konsekwentną poprawę OS (HR 0,72; 95% CI 0,58-0,88).

Wyniki badania dotyczące skuteczności w odniesieniu do OS i PFS ustalonych przez BIRC przedstawiono w tabeli 4., na rycinie 3. i rycinie 4. poniżej.

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu JUPITER-06

	Toripalimab + paklitaksel/cisplatyna N=257	Placebo + paklitaksel/cisplatyna N=257
Czas przeżycia całkowitego (OS)¹		
Liczba zdarzeń OS (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
Mediana OS, miesiące (95% CI)	17,7 (14,6; 20,8)	12,9 (11,6; 14,1)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ²	0,72 (0,58; 0,88)	
wartość p ³	0,0016	
Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) według oceny BIRC⁴		
Liczba zdarzeń PFS (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
Mediana PFS, miesiące (95% CI)	5,7 (5,6; 7,0)	5,5 (5,2; 5,6)
Współczynnik ryzyka ² (95% CI)	0,58 (0,46; 0,74)	
wartość p ³	<0,0001	

¹ Data graniczna zbierania danych do analizy końcowej OS: 23 lutego 2023 r.

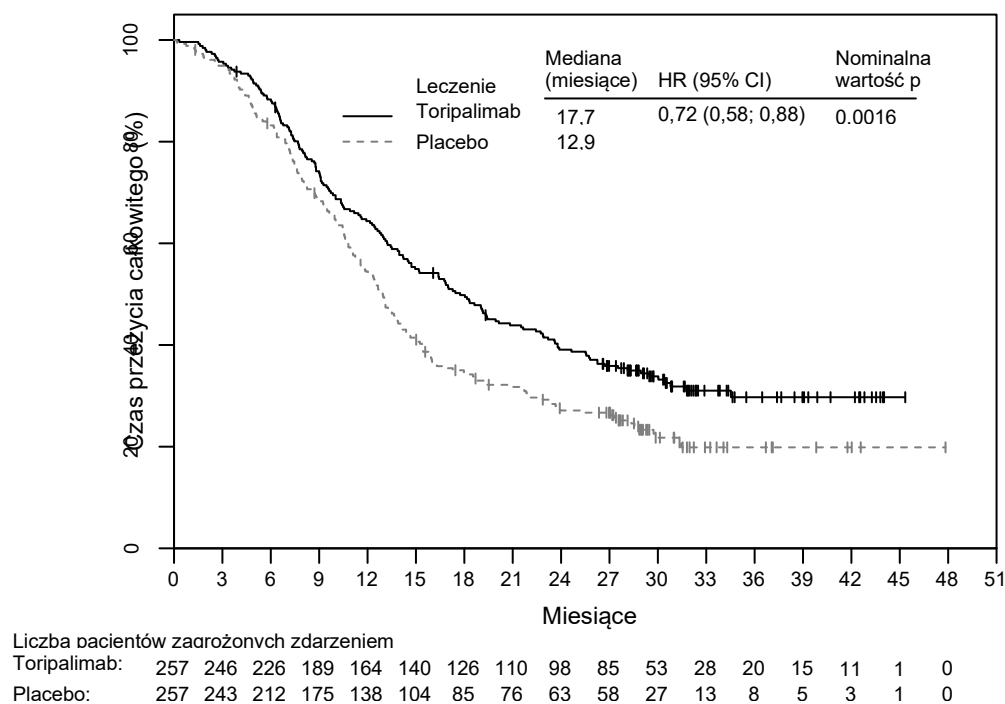
² Współczynnik ryzyka i jego przedział ufności obliczono przy użyciu stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

³ Dwustronna wartość p w oparciu o test logarytmicznych rang ze stratyfikacją.

⁴ Data graniczna zbierania danych do analizy końcowej PFS: 22 marca 2021 r.

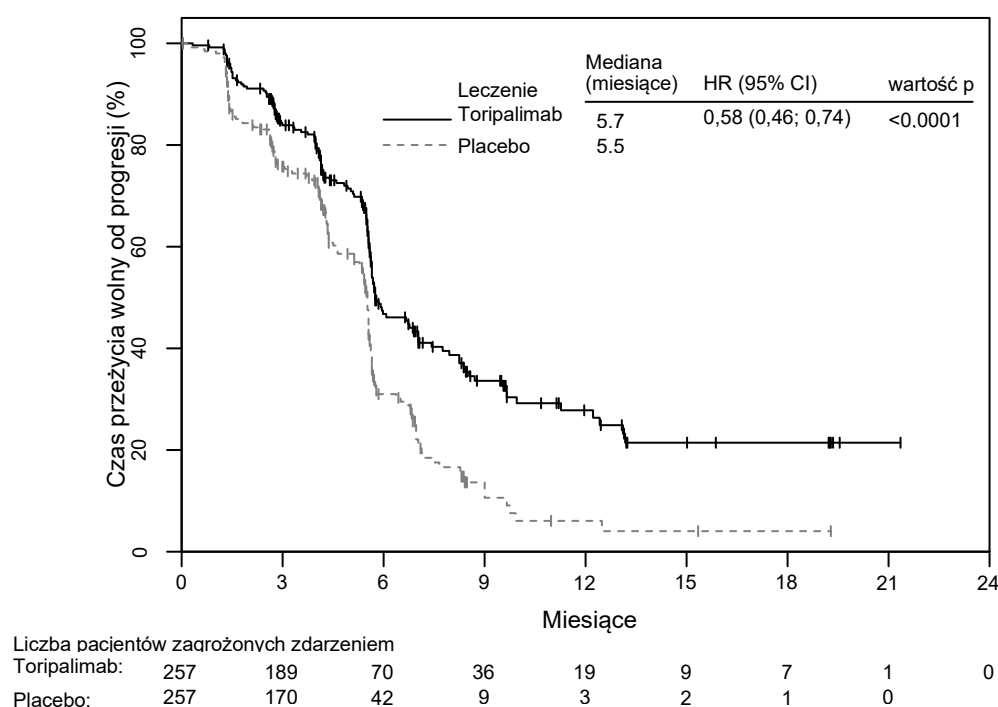
BIRC = Blinded Independent Review Committee, niezależna komisja weryfikująca nieznająca przydzielonego leczenia; CI = confidence interval, przedział ufności

Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące czasu przeżycia całkowitego w badaniu JUPITER-06



Data graniczna gromadzenia danych: 23 lutego 2023 r.

Rycina 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS według oceny BIRC w badaniu JUPITER-06



Data graniczna gromadzenia danych: 22 marca 2021 r.

Skuteczność i status ekspresji PD-L1

W eksploracyjnych analizach podgrup PFS i OS skala efektów leczenia wydawała się być podobna w poszczególnych podgrupach pacjentów według statusu ekspresji PD-L1.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu wzięło udział 195 pacjentów (38%) w wieku 65 lat lub starszych. Zasadniczo nie zaobserwowano różnic w zakresie skuteczności stosowania toripalimabu pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat a młodszymi pacjentami przyjmującymi toripalimab w skojarzeniu z paklitaksemem/cisplatyną.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego LOQTORZI we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wszystkich jednostek chorobowych w kategorii nowotworów złośliwych (z wyjątkiem nowotworów OUN, układu krwiotwórczego i tkanki limfatycznej oraz czerniaka) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę toripalimabu scharakteryzowano na podstawie populacyjnych analiz PK, które obejmowały pochodzące z 5 badań klinicznych dane zebrane od 574 pacjentów z różnymi guzami litymi, którzy przyjmowali dawki stałe (od 80 do 480 mg co 2 tygodnie lub co 3 tygodnie) lub zależne od masy ciała (zakres: od 1 do 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie), w tym od 92 pacjentów z NPC i 236 pacjentów z OSCC, którzy przyjmowali toripalimab w dawkach 240 mg co 3 tygodnie, odpowiednio w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06.

Parametry farmakokinetyczne toripalimabu przedstawiono w postaci średnich geometrycznych (% współczynnika zmienności [ang. *coefficient of variation, CV*]), o ile nie zaznaczono inaczej.

Wchłanianie

Toripalimab jest podawany dożylnie, dlatego jest całkowicie biodostępny.

Dystrybucja

Toripalimab jest dystrybuowany głównie w osoczu, przy średniej geometrycznej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wynoszącej około 3,8 l (CV=27,4%).

Metabolizm

Nie przeprowadzono specjalnych badań metabolizmu. Oczekuje się, że toripalimab, jako przeciwciało monoklonalne, będzie metabolizowany do małych peptydów, aminokwasów i małych węglowodanów w drodze katabolizmu lub endocytozy zależnej od receptora. Produkty rozkładu są wydalone z organizmu przez nerki lub powracają do puli składników odżywczych bez skutków biologicznych.

Eliminacja

Farmakokinetyka toripalimabu była zgodna z modelem dwukompartментowym ze zmiennym w czasie klirensiem (ang. *clearance*, CL). Średni CL wynosił 12,01 ml/h (CV=27%) po pierwszej dawce i 8,49 ml/h (CV=24,4%) w stanie stacjonarnym. Średnia geometryczna wartość (% CV) końcowego okresu półtrwania wynosi 14 dni (32,5%) w stanie stacjonarnym, przy podawaniu toripalimabu w dawce 240 mg co 3 tygodnie.

Liniiowość lub nieliniowość

Ekspozycja na toripalimab, wyrażona jako stężenie maksymalne (C_{max}), wzrastała proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 80 do 480 mg co 2 tygodnie. Średnie geometryczne stężenia minimalne (C_{min}) w stanie stacjonarnym oszacowano w populacyjnym modelu PK u pacjentów przyjmujących 240 mg co 3 tygodnie na 26,3 µg/ml. Średnia kumulacja C_{min} w stanie stacjonarnym jest 2,7 razy większa w porównaniu do C_{min} po pierwszej dawce.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zależności między ekspozycją na toripalimab a skutecznością są zasadniczo płaskie w całym zakresie ekspozycji osiąganey w leczeniu raka nosogardła w badaniu JUPITER-02 i raka płaskonabłonkowego jamy ustnej w badaniu JUPITER-06. Zależności między ekspozycją na toripalimab a bezpieczeństwem stosowania były zasadniczo ujemne (odwrotne) w całym zakresie osiągniętych ekspozycji; jest to jednak prawdopodobnie artefakt kumulacji toripalimabu.

Przewidywane pełne wysycenie receptorów PD-1 w komórkach układu immunologicznego zostało osiągnięte przy ekspozycji poniżej średnich stężeń minimalnych po pierwszej dawce i w stanie stacjonarnym przy dawce 240 mg co 3 tygodnie.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce toripalimabu w zależności od wieku (zakres: od 19 do 85 lat), masy ciała (zakres: od 39 do 164 kg), płci, stosowanej jednocześnie chemioterapii, łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek, łagodnych zaburzeń czynności wątroby, obciążenia nowotworem i nowotworu pierwotnego.

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek, na podstawie szacowanego klirensu kreatyniny, na klirens i objętość dystrybucji toripalimabu oceniano przy użyciu populacyjnych analiz farmakokinetycznych. Nie stwierdzono różnic w klirensie ani objętości dystrybucji pomiędzy pacjentami z łagodnymi (CL_{Cr} 60 do 89 ml/min; n=483) bądź umiarkowanymi (CL_{Cr} 30 do 59 ml/min; n=114) zaburzeniami czynności nerek a pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Nie badano wpływu ciężkich (CL_{Cr} 15 do 29 ml/min) zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę toripalimabu.

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na klirens i objętość dystrybucji toripalimabu oceniano za pomocą populacyjnych analiz farmakokinetycznych, przy zastosowaniu powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych systemu klasyfikacji zaburzeń czynności wątroby Amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE). Nie stwierdzono różnic w klirensie ani objętości dystrybucji między pacjentami z łagodnymi (stopień 1, n=166) zaburzeniami czynności wątroby

(bilirubina całkowita do 1,5-krotności górnej granicy normy (GGN) lub bilirubina całkowita w granicach normy i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) lub aminotransferaza alaninowa (AlAT) >1 i ≤ 3 GGN) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. W badaniach klinicznych dotyczących toripalimabu uczestniczyła ograniczona liczba pacjentów z umiarkowanymi (stopień 2, $n=1$; bilirubina całkowita $>1,5$ do 3-krotności GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby oraz żaden pacjent z ciężkimi (stopień 3; bilirubina całkowita >3 -krotności GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze lub genotoksyczne toripalimabu.

Nie prowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu toripalimabu na rozród i rozwój płodu. Główną funkcją szlaku PD-1/PD-L1 jest zachowanie ciąży poprzez utrzymanie tolerancji układu immunologicznego matki na płód. W badaniach na modelach mysich wykazano, że hamowanie szlaku sygnałowego PD-L1 powoduje zaburzenie tolerancji płodu i prowadzi do zwiększenia częstości utraty ciąży.

Nie przeprowadzono badań płodności z zastosowaniem toripalimabu. W trwających 4 tygodnie i 26 tygodni badaniach toksykologicznych po podaniu dawek wielokrotnych przeprowadzonych u małp makaków nie zaobserwowano niepożądanego ani zauważalnego wpływu na narządy rozrodcze samców i samic. Jednak jest mało prawdopodobne, by zwierzęta te były dojrzałe płciowo.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Mannitol
Polisorbat 80
Sodu chlorek
Sodu cytrynian dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
3 lata.

Po rozcieńczeniu

Wykazano, że rozcieńczony produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C oraz w temperaturze od 20°C do 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za okres oraz warunki przechowywania ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z przezroczystego szkła borokrzemowego typu 1 zamykana szczelnym korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym kapsłem uszczelniającym 20 mm typu flip-off, zawierająca 6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Każde pudełko zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie

- Roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił barwy. Roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego. W przypadku stwierdzenia widocznych cząstek stałych fiolkę należy wyrzucić.
- Przed podaniem dożylnym produkt leczniczy LOQTORZI należy rozcieńczyć.
- Należy pobrać wymaganą objętość produktu leczniczego LOQTORZI i powoli wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 100 ml lub 250 ml zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne obracanie workiem. Nie wstrząsać. Końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić od 1 mg/ml do 3 mg/ml.

Podawanie

- Podawać rozcieńczony roztwór dożylnie za pomocą pompy infuzyjnej, stosując sterylny filtr infuzyjny (o wielkości porów 0,2 mikrona lub 0,22 mikrona).
- Pierwsza infuzja: podawać przez co najmniej 60 minut.
- Kolejne infuzje: jeśli podczas pierwszej infuzji nie wystąpiły reakcje związane z infuzją, kolejne infuzje można podawać przez 30 minut.
- Nie podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię dożylną.
- W przypadku stosowania produktu LOQTORZI w tym samym dniu, co chemioterapia, należy go podać przed chemioterapią.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1853/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19-09-2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy LOQTORZI jest wprowadzany do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego, które będą przepisywać i stosować produkt leczniczy LOQTORZI, miały dostęp do karty ostrzeżeń dla pacjenta / otrzymały taką kartę.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta przyjmującego lek powinna zawierać następujące ważne informacje:

- Stosowanie produktu leczniczego LOQTORZI może zwiększać ryzyko:
 - immunologicznego zapalenia płuc;
 - immunologicznego zapalenia jelita grubego;
 - immunologicznego zapalenia wątroby;
 - immunologicznego zapalenia nerek;
 - immunologicznych endokrynopatii;
 - skórnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym;
 - innych immunologicznych działań niepożądanych.
- Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zagrożeniem bezpieczeństwa oraz sytuacje, w których należy zwrócić się o pomoc do pracownika ochrony zdrowia.
- Dane kontaktowe do lekarza, który przepisał produkt leczniczy LOQTORZI.
- Znaczenie noszenia przy sobie karty ostrzeżeń dla pacjenta przez cały czas i okazywania jej przy każdej wizycie u pracownika ochrony zdrowia innego niż lekarz przepisujący lek (np. pracownika ochrony zdrowia udzielającego pomocy w sytuacji nagłej).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LOQTORZI 240 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
toripalimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mililitr koncentratu zawiera 40 mg toripalimabu.
Jedna fiolka o objętości 6 ml zawiera 240 mg toripalimabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy jednowodny, mannitol, polisorbat 80, sodu chlorek, sodu cytrynian dwuwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

240 mg/6 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

W celu uzyskania informacji dotyczących okresu ważności po rozcieńczeniu należy zapoznać się z treścią ulotki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1853/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

LOQTORZI 240 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
toripalimab
iv

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP Termin ważności jest podany na etykiecie opakowania. Zanotować datę i godzinę otwarcia fiołki w celu rozcieńczenia.

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

240 mg/6 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

LOQTORZI 240 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji toripalimab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne jest, aby w czasie trwania leczenia pacjent nosił przy sobie kartę ostrzeżeń.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek LOQTORZI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku LOQTORZI
3. Jak podawany jest lek LOQTORZI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LOQTORZI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek LOQTORZI i w jakim celu się go stosuje

Lek LOQTORZI zawiera substancję czynną toripalimab, który jest przeciwciałem monoklonalnym, tj. rodzajem białka, które ma na celu rozpoznawanie specyficznej docelowej substancji występującej w organizmie i łączenie się z nią.

Lek LOQTORZI stosuje się u dorosłych w leczeniu:

- Określonego rodzaju raka głowy i szyi, zwanego rakiem nosogardła, który rozpoczyna się w górnej części gardła za nosem, w pobliżu podstawy czaszki. Stosuje się go, gdy rak rozprzestrzenił się na inne części organizmu lub powrócił po wcześniejszym leczeniu i nie można go usunąć operacyjnie.
- Określonego rodzaju raka przełyku, zwanego rakiem płaskonabłonkowym przełyku. Stosuje się go, gdy raka nie można usunąć operacyjnie, rak powrócił po wcześniejszym leczeniu lub rozprzestrzenił się na inne części organizmu.

Lek LOQTORZI jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Ważne jest zapoznanie się również z treścią ulotek dołączonych do opakowań tych leków. W razie pytań dotyczących leku LOQTORZI lub tych innych leków należy zwrócić się do lekarza.

Substancja czynna zawarta w leku LOQTORZI, toripalimab, przyłącza się do docelowego białka zwanego receptorem programowanej śmierci 1 (PD-1). PD-1 może wyłączać aktywność limfocytów T (rodzaju białych krwinek będących częścią układu immunologicznego stanowiącego naturalną ochronę organizmu), co uniemożliwia układowi immunologicznemu walkę z nowotworem. Przyłączając się do PD-1, toripalimab blokuje jego działanie i zapobiega wyłączeniu limfocytów T. Pomaga to zwiększyć ich aktywność przeciwko komórkom raka.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku LOQTORZI

Kiedy nie stosować leku LOQTORZI

- jeśli pacjent ma uczulenie na toripalimab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku LOQTORZI należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występuje choroba autoimmunologiczna (choroba, w której organizm atakuje własne komórki);
- u pacjenta występują problemy z płucami lub oddychaniem (zapalenie płuc);
- pacjent został poinformowany, że choroba nowotworowa rozprzestrzeniła się do mózgu;
- u pacjenta występuje czynne wirusowe zakażenie wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) lub wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV);
- u pacjenta występuje czynna gruźlica (TB);
- u pacjenta występuje zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS);
- u pacjenta występuje uszkodzenie wątroby;
- u pacjenta występuje uszkodzenie nerek;
- pacjent przeszedł przeszczep narządu mięszowego lub przeszczep szpiku kostnego (komórek macierzystych) z zastosowaniem komórek macierzystych dawcy (allogenicznych);
- pacjent przyjmuje obecnie leki hamujące układ immunologiczny, na przykład kortykosteroidy, takie jak prednizon.

LOQTORZI wpływa na układ odpornościowy. Może powodować stany zapalne w różnych częściach ciała. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych może być większe, jeśli pacjent choruje już na chorobę autoimmunologiczną (stan, w którym organizm atakuje własne komórki). U pacjenta mogą również wystąpić częstsze zaostrzenia choroby autoimmunologicznej, które w większości przypadków są łagodne.

Jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy lub może dotyczyć pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem stosowania leku LOQTORZI.

Lek LOQTORZI może powodować ciężkie działania niepożądane, które mogą zagrażać życiu. Te działania niepożądane mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia lub nawet po jego zakończeniu. W tym samym czasie może wystąpić więcej niż jedno działanie niepożądane.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza:

- zapalenie płuc, którego objawami mogą być: duszność, ból w klatce piersiowej lub kaszel;
- zapalenie jelita grubego (zapalenie okrężnicy), którego objawami mogą być: biegunka lub zwiększona liczba wypróżnień, występowanie czarnych, smolistych, kleistych stolców lub stolców z domieszką krwi lub śluzu, silny ból lub tkliwość brzucha;
- zapalenie wątroby, którego objawami mogą być: nudności lub wymioty, utrata apetytu, ból po prawej stronie brzucha, żółknięcie skóry lub białek oczu, ciemny mocz bądź większą niż zwykle skłonność do krwawień lub powstawania siniaków;
- zapalenie gruczołów hormonalnych (zwłaszcza tarczycy, przysadki mózgowej i nadnerczy), którego objawami mogą być: przyspieszone bicie serca, zmniejszenie masy ciała, nadmierna potliwość, zwiększenie masy ciała, wypadanie włosów, uczucie zimna, zaparcia, obniżenie barwy głosu, bóle mięśni, zawroty głowy lub omdlenia, uporczywe lub nietypowe bóle głowy;
- cukrzyca typu 1, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa (obecność kwasu we krwi spowodowana cukrzycą), która może obejmować: zwiększone łaknienie lub pragnienie, potrzeba częstszego oddawania moczu, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia, nudności, ból brzucha, przyspieszony i pogłębiony oddech, dezorientacja, nietypowa senność, oddech

o słodkawym zapachu, słodki lub metaliczny posmak w ustach, zmieniony zapach moczu lub potu;

- zapalenie nerek, którego objawami mogą być: zmieniona ilość lub barwa moczu;
- zapalenie skóry, którego objawami mogą być: wysypka, swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie skóry lub powstawanie ran na skórze i (lub) powstawanie owrzodzeń w jamie ustnej lub na błonie śluzowej nosa, gardła lub narządów płciowych;
- zapalenie mięśnia sercowego, którego objawami mogą być: zadyszka, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej;
- zapalenie mięśni, którego objawami mogą być: ból lub osłabienie mięśni;
- zapalenie błony naczyniowej oka, warstwy znajdującej się pod białkiem gałki ocznej, którego objawami mogą być: zmiany w widzeniu;
- zapalenie trzustki, którego objawami mogą być: ból brzucha, nudności i wymioty;
- zapalenie pęcherza moczowego, którego objawami mogą być: bolesne oddawanie moczu i obecność krwi w moczu;
- zapalenie stawów, którego objawami mogą być: ból, zaczerwienienie, obrzęk lub trwałe uszkodzenie stawów;
- reakcje związane z infuzją, które mogą obejmować gorączkę, dreszcze, swędzenie lub wysypkę, nudności i niskie ciśnienie krwi;
- problemy w innych częściach ciała (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Lekarz może zalecić pacjentowi stosowanie innych leków w celu zapobieżenia cięższym powikłaniom i zmniejszenia nasilenia występujących objawów, wstrzymać podanie kolejnej dawki leku LOQTORZI lub całkowicie zaprzestać stosowania leku LOQTORZI. Należy zwrócić uwagę, że objawy te czasami występują z opóźnieniem i mogą rozwinąć się po tygodniach lub miesiącach po przyjęciu ostatniej dawki. Przed leczeniem lekarz sprawdzi stan zdrowia pacjenta. Podczas leczenia wykonywane będą także badania krwi.

Podczas stosowania leku LOQTORZI może dojść do odrzucenia przeszczepów narządów mięszowych (takich jak nerki, płuca, serce lub wątroba) u pacjentów, którzy otrzymali takie przeszczepy lub do wystąpienia powikłań, w tym choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host-disease*, *GVHD*) u osób po przeszczepie szpiku kostnego (komórek macierzystych) z wykorzystaniem komórek macierzystych dawcy (przeszczep allogeniczny). Powikłania te mogą być ciężkie i prowadzić do zgonu. Mogą one wystąpić; jeśli w przeszłości wykonano tego rodzaju przeszczepu lub jeśli zostanie on wykonany. Lekarz będzie monitorował pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych tych powikłań, które mogą obejmować wysypkę skórną, zapalenie wątroby, ból brzucha lub biegunkę.

Dzieci i młodzież

Leku LOQTORZI nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Lek LOQTORZI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce:

- Jeśli pacjent przyjmuje leki hamujące aktywność układu immunologicznego, takie jak kortykosteroidy (np. prednizon). Leki te mogą zaburzać działanie leku LOQTORZI. Jednakże w czasie leczenia lekiem LOQTORZI lekarz może zalecić pacjentowi zastosowanie kortykosteroidów w celu zmniejszenia działań niepożądanych, które mogą wystąpić po podaniu leku LOQTORZI. Kortykosteroidy mogą być również podawane przed zastosowaniem leku LOQTORZI w skojarzeniu z chemioterapią w celu zapobiegania i (lub) leczenia nudności, wymiotów i innych działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią.
- O wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Nie należy przyjmować żadnych innych leków podczas leczenia bez uprzedniej rozmowy z lekarzem.

Ciąża

- Kobietom w ciąży nie wolno podawać leku LOQTORZI, chyba że lekarz wyraźnie zaleci jego stosowanie.

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek LOQTORZI może wywierać szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko lub spowodować jego śmierć.
- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie leczenia lekiem LOQTORZI oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki.

Karmienie piersią

- Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku.
- Nie wolno karmić piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki leku LOQTORZI.
- Nie wiadomo, czy lek LOQTORZI przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek LOQTORZI może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ zawroty głowy lub uczucie zmęczenia są możliwymi działaniami niepożądanymi leku. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, chyba że pacjent ma pewność, że czuje się dobrze.

Lek LOQTORZI zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Przed podaniem leku LOQTORZI jest jednak mieszany z roztworem, który zawiera sód. Pacjenci kontrolujący zawartość sodu w diecie, powinni skontaktować się z lekarzem.

3. Jak podawany jest lek LOQTORZI

Lek LOQTORZI będzie podawany w szpitalu lub przychodni pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów.

Zalecana dawka to 240 mg co 3 tygodnie. Lek będzie podawany przez lekarza w postaci infuzji dożylną (kroplówkę). Za pierwszym razem infuzja potrwa około 60 minut. Przy kolejnych dawkach czas ten może zostać skrócony do około 30 minut.

Lekarz prowadzący zdecyduje, ile cykli leczenia będzie potrzebował pacjent.

Lek LOQTORZI jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Pacjent najpierw otrzyma lek LOQTORZI, a następnie inne leki.

Pominięcie wizyty związanej z przyjęciem leku LOQTORZI

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub szpitalem, aby ponownie ustalić datę wizyty. Bardzo ważne jest, aby nie pominąć żadnej dawki tego leku.

Przerwanie stosowania leku LOQTORZI

Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie leku. Nie należy przerywać przyjmowania leku LOQTORZI, chyba że zostało to uzgodnione z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

Ważne informacje znajdujące się w niniejszej ulotce można znaleźć też w karcie ostrzeżeń, którą pacjent otrzyma od lekarza. Ważne jest, aby tę kartę zachować i pokazać ją swojemu partnerowi, swojej partnerce lub swoim opiekunom.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub zgonu, przedstawiono poniżej zgodnie z częstością występowania.

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób)

- Zapalenie płuc
- Zapalenie skóry (reakcje skórne o podłożu immunologicznym)
- Zapalenie wątroby
- Zapalenie mięśnia sercowego
- Zapalenie mięśni
- Zapalenie jelita grubego (zapalenie okrężnicy)
- Zapalenie nadnerczy (niedoczynność kory nadnerczy)
- Zapalenie nerek
- Zmniejszona liczba płytek krwi (małopłytkowość immunologiczna)
- Zapalenie tarczycy, nadczynność tarczycy
- Zapalenie gruczołu tarczycy, niedoczynność tarczycy
- Zapalenie komórek wytwarzających insulinę (cukrzyca, hiperglikemia)
- Zapalenie przysadki mózgowej
- Reakcje na infuzję

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1000 osób)

- Zapalenie trzustki
- Zapalenie pęcherza moczowego
- Zapalenie stawów, ból stawów

Problemy w innych częściach ciała / Inne immunologiczne działania niepożądane (częstość ich występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych dotyczących toripalimabu, ale zgłaszano je w przypadku tej grupy leków)

- Zapalenie mózgu, którego objawami mogą być: dezorientacja, gorączka, problemy z pamięcią lub drgawki
- Zespół miasteniczny, tj. stan, w którym dochodzi do osłabienia mięśni i ich szybkiego męczenia się
- Zapalenie nerwów, w tym zespół Guillaina-Barrégo, który może obejmować osłabienie mięśni rąk i nóg lub mięśni twarzy, podwójne widzenie oraz mrowienie w dłoniach i stopach
- Rabdomioliza, która może obejmować sztywność mięśni i stawów, skurcz mięśni
- Odrzucenie przeszczepu narządu
- Zapalenie błony naczyniowej oka

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych ciężkich działań niepożądanych, należy pilnie zasięgnąć pomocy medycznej lub niezwłocznie skontaktować się ze swoim świadczeniodawcą opieki zdrowotnej.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem toripalimabu zgłaszano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- Zmniejszenie apetytu
- Utrata masy ciała
- Uczucie zmęczenia
- Gorączka
- Kaszel
- Ból brzucha
- Ból

- Nudności
- Wymioty
- Biegunka / zapalenie jelita grubego (zapalenie jelita grubego)
- Zaparcia
- Neuropatia (uszkodzenie nerwów)
- Niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek)
- Małopłytkowość (mała liczba płytek krwi, które pomagają w krzepnięciu krwi)
- Leukopenia (mała liczba białych krwinek)
- Neutropenia (mała liczba neutrofilów, rodzaju białych krwinek)
- Zakażenie górnych dróg oddechowych (zakażenie nosa i gardła)
- Hiponatremia (małe stężenie sodu we krwi)
- Hipoproteinemia (małe stężenie białka we krwi)
- Hipokaliemia (małe stężenie potasu we krwi, co może wywoływać osłabienie, skurcze mięśni, mrowienie i zaburzenia rytmu serca)
- Hiperglukemia (duże stężenie glukozy we krwi)
- Hiperurykemia (duże stężenie kwasu moczowego we krwi, produktu ubocznego metabolizmu)
- Hiperbilirubinemia (duże stężenie bilirubiny we krwi, produktu rozpadu czerwonych krwinek, co może powodować żółtaczka skóry i oczu)
- Białkomocz (nadmierna ilość białka w moczu)
- Krwiomocz (obecność krwi w moczu)
- Wysypka, w tym zapalenie skóry, swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie skóry lub powstawanie ran, trądzikopodobne zmiany skórne
- Świąd (swędzenie)
- Ból
- Ból mięśniowo-szkieletowy (ból mięśni i kości)
- Niedoczynność tarczycy (objawiająca się zmęczeniem, zwiększeniem masy ciała oraz zmianami na skórze i włosach)
- Arytmia (nieprawidłowe lub nieregularne bicie serca)
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy
- Nieprawidłowe wyniki badań stężenia lipidów we krwi
- Nieprawidłowe wyniki badań moczu

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób)

- Wymioty; wzdęcia i uczucie rozдутego brzucha; kwaśny refluks; krew w stolcu
- Zmniejszenie przepływu treści jelitowej lub niedrożność jelit
- Rany lub uczucie pieczenia w jamie ustnej, na dziąsłach, w gardle lub przełyku; suchość w jamie ustnej; ból zębów
- Nadaktywność gruczołu tarczycy
- Dreszcze; choroba grypopodobna
- Ból (mięśni, kości, węzłów chłonnych, klatki piersiowej)
- Zaburzenia oka (suche lub swędzące oko, zaćma)
- Uszkodzenie nerek
- Dusznosć; zapalenie płuc, obecność płynu wokół płuc; krwawienie z nosa, odkrztuszanie krwi, niedrożność lub podrażnienie górnych dróg oddechowych
- Zmniejszenie liczby płytek krwi (prowadzące do łatwiejszego powstawania siniaków lub występowania krwawień)
- Problemy ze snem; zmiany nastroju
- Nocne poty; zwiększona potliwość
- Zapalenie nerwów powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból; ból głowy; zawroty głowy
- Zakażenie płuc, zakażenie układu moczowego, zakażenie, zakażenie ucha, zakażenie grzybicze jamy ustnej, zakażenie wirusem opryszczki

- Plackowate zmiany zabarwienia skóry (w tym utrata pigmentacji, bielactwo nabyte), wypadanie włosów, suchość skóry, zmiany koloru włosów, zwiększona wrażliwość na światło słoneczne, łuszczenie lub rany skóry
- Osłabienie mięśni
- Zapalenie wątroby
- Wysokie lub niskie ciśnienie krwi; powstawanie zakrzepów krwi; ból nowotworowy
- Zaburzenia ucha, ból ucha, dzwonięcie w uszach; utrata słuchu; niewyraźne widzenie
- Zakażenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób)

- Zapalenie żołądka
- Zapalenie trzustki
- Cukrzyca typu 1, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa
- Ból mięśni
- Nietolerancja temperatury, pragnienie
- Trudności w oddychaniu, świszczący oddech, chrypka
- Niedrożność zatok, nietypowe brzmienie podczas mówienia
- Reakcje związane z infuzją leku
- Zmiany odczuwania smaku; senność; zaburzenia mowy
- Zapalenie spojówek, zapalenie dziąseł, zakażenia skóry i tkanki podskórnej
- Zapalenie stawów; przepuklina dysku; skurcze mięśni
- Ból wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego
- Zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza; zapalenie przysadki mózgowej
- znajdującej się u podstawy mózgu; zapalenie tarczycy
- Nagromadzenie płynu wokół serca; zapalenie mięśnia sercowego; uszkodzenie mięśnia sercowego
- Krwawienie z guza, pęknięcie guza
- Obrzęk narządów płciowych, obrzęk moszny
- Zapalenie oka (powodujące ból i zaczerwienienie oka), problemy z koordynacją ruchów gałek ocznych; obrzęk nerwu wzrokowego
- Reakcja alergiczna

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1000 osób)

- Występowanie gazów w ścianie jelita, utrata czucia w jamie ustnej, opuchnięty lub odbarwiony język
- Zapalenie warstw pokrywających płuca; zwiększona ilość płwociny
- Zgrubienie strun głosowych
- Zapalenie uchyłków
- Zapalenie skóry (powstawanie zgrubiałej, czasami łuszczącej się skóry; przewlekłe swędzenie lub łuszczenie skóry; ból skóry)
- Zapalenie mięśni, którego objawami mogą być: ból lub osłabienie mięśni i może wiązać się z wysypką (zapalenie skórno-mięśniowe)
- Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, występowanie siniaków na skórze
- Nadczynność przytarczyc; zmniejszona aktywność przysadki mózgowej
- Paraliż kończyn, zaburzenia uwagi
- Uwypuklenie aorty
- Zaburzenia miesiączkowania
- Upławy, swędzenie lub ból skóry na zewnątrz pochwy
- Utrata słuchu, zaburzenia równowagi
- Opuchnięcie, swędzenie powiek; dalekowzroczność
- Zakażenie

Jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych powyżej działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Zmiany w wynikach badań

Lek LOQTORZI, stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi lekami, może powodować zmiany w wynikach badań zleczanych przez lekarza. Należą do nich:

- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (w tym zwiększona aktywność enzymów wątrobowych: aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, gamma-glutamylotransferazy lub fosfatazy alkalicznej we krwi);
- nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększone stężenie kreatyniny lub innych produktów przemiany materii, kwasu moczowego, mocznika we krwi; zwiększenie liczby komórek lub stężenia białka w moczu, nieprawidłowe stężenie produktów przemiany materii w moczu);
- zwiększona aktywność enzymu rozkładającego tłuszcze oraz enzymu rozkładającego skrobię;
- zmniejszone stężenie potasu, wapnia, sodu, magnezu, chlorków, fosforanów i białka we krwi;
- zwiększone stężenie wapnia, potasu, magnezu, sodu lub fosforanów we krwi;
- zwiększona aktywność enzymów mięśniowych we krwi;
- nieprawidłowe wyniki testów czynności tarczycy; dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwtarczycowych; zwiększenie masy ciała;
- nieprawidłowe lipidy i białka we krwi;
- zmiany równowagi kwasowo-zasadowej we krwi;
- zmniejszenie liczby więcej niż jednego rodzaju komórek krwi (białych krwinek, czerwonych krwinek, płytek krwi);
- zwiększenie liczby białych krwinek, neutrofilii; nieprawidłowa liczba eozynofili, zwiększona liczba płytek krwi;
- zwiększone lub zmniejszone stężenie hormonów gruczołów dokrewnych we krwi;
- nieprawidłowy wynik badania serca.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek LOQTORZI

Lek LOQTORZI będzie podawany w szpitalu lub przychodni, a za jego przechowywanie odpowiadać będzie personel medyczny.

Jeżeli pacjent otrzymał pudełko z lekiem LOQTORZI, powinien go przechowywać w następujący sposób:

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2–8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Jeśli rozcieńczony roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, można go przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalnie 8 godzin lub w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 24 godziny od momentu rozcieńczenia do zakończenia podawania.
- Nie stosować tego leku, jeżeli zawiera widoczne cząstki.
- Nie przechowywać pozostałości niewykorzystanego leku w celu jego ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek LOQTORZI

- Substancją czynną leku jest toripalimab.

Jedna fiołka (6 ml) koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 240 mg toripalimabu.

Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 40 mg toripalimabu.

- Pozostałe składniki to: kwas cytrynowy jednowodny, mannitol, polisorbat 80, sodu chlorek, sodu cytrynian dwuwodny (patrz punkt 2 „Lek LOQTORZI zawiera sól”) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek LOQTORZI i co zawiera opakowanie

Lek LOQTORZI jest przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtego roztworem, zasadniczo wolnym od widocznych cząstek.

Lek jest dostępny w tekturowych pudełkach zawierających jedną szklaną fiołkę, zawierającą 6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie

- Roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił barwy. Produkt ma postać przezroczystego lub lekko opalizującego roztworu, bezbarwnego do lekko żółtego. W przypadku stwierdzenia widocznych cząstek stałych fiolkę należy wyrzucić.
- Przed podaniem dożylnym produkt leczniczy LOQTORZI należy rozcieńczyć.
- Należy pobrać wymaganą objętość produktu leczniczego LOQTORZI i powoli wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 100 ml lub 250 ml zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne obracanie workiem. Nie wstrząsać. Końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić od 1 mg/ml do 3 mg/ml.

Podawanie

- Podawać rozcieńczony roztwór dożylnie za pomocą pompy infuzyjnej, stosując sterylny filtr infuzyjny (o wielkości porów 0,2 mikrona lub 0,22 mikrona).
- Pierwsza infuzja: podawać przez co najmniej 60 minut.
- Kolejne infuzje: jeśli podczas pierwszej infuzji nie wystąpiły reakcje związane z infuzją, kolejne infuzje można podawać przez 30 minut.
- Nie podawać jednocześnie innych leków przez tę samą linię dożylną.
- W przypadku stosowania produktu LOQTORZI w tym samym dniu, co chemioterapia, należy go podać przed chemioterapią.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących toripalimabu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych z literatury oraz spontanicznych zgłoszeń dotyczących zwiększonego ryzyka immunologicznych działań niepożądanych u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą autoimmunologiczną (AID), a także biorąc pod uwagę prawdopodobny mechanizm działania, PRAC uznaje, że związek między toripalimabem a zwiększonym ryzykiem immunologicznych działań niepożądanych u pacjentów z wcześniej istniejącą AID jest co najmniej możliwy. PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktu leczniczego zawierającego toripalimab.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących toripalimabu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną toripalimab pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.