

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IMJUDO 20 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 20 mg ta' tremelimumab.
Kunnett wiehed ta' 1.25 ml ta' konċentrat fih 25 mg ta' tremelimumab.
Kunnett wiehed ta' 15 ml ta' konċentrat fih 300 mg ta' tremelimumab.

Tremelimumab huwa antikorp monoklonali tal-bniedem IgG2a ta' immunoglobulina G2 li jaġixxi kontra antiġen 4 tal-limofociti T ċitotossici (CLTA-4) prodott f'celluli tal-mijeloma tal-ġrieden permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara sa f'it opalexxenti, bla kulur sa f'it safra, mingħajr frak viżibbli jew prattikament mingħajrhom. Is-soluzzjoni għandha pH ta' madwar 5.5 u ożmolalità ta' madwar 285 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

IMJUDO flimkien ma' durvalumab huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' adulti b'karċinoma epatoċellolari (HCC) avanzata jew li ma tistax titneħħa.

IMJUDO flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' adulti bil-kanċer tal-pulmun taċ-celluli li mhumiex żgħar (*non-small cell lung cancer* - NSCLC) metastatiku mingħajr mutazzjonijiet EGFR sensitizzanti jew mutazzjonijiet pożittivi għal ALK.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament irid jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' IMJUDO hija ppreżentata f'Tabella 1. IMJUDO jingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa.

Tabella 1. Doża rakkomandata ta' IMJUDO

Indikazzjoni	Dożaġġ irrakkomandat ta' IMJUDO	Tul tat-Terapija
HCC avvanzata jew li ma tistax titneħħa	IMJUDO 300 mg ^a bħala doża waħda mogħtija flimkien ma' durvalumab 1500 mg ^a fiċ-Ċiklu 1/Jum 1, segwita b'monoterapija b'durvalumab kull 4 ġimghat.	Sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.
NSCLC metastatiku	<p><u>Matul il-kimoterapija bil-platinu:</u> 75 mg^b flimkien ma' durvalumab 1 500 mg^c u kimoterapija bbażata fuq il-platinu^d kull 3 ġimghat (21 jum) għal 4 ċikli (12-il ġimgha).</p> <p><u>Wara kimoterapija bil-platinu:</u> Durvalumab 1 500 mg^d kull 4 ġimghat u terapija ta' manteniment ta' pemetrexed ibbażata fuq l-istologija^{d,e} kull 4 ġimghat.</p> <p>Għandha tingħata l-ħames doża ta' IMJUDO 75 mg^{f,g} f' ġimgha 16 flimkien mas-6 doża ta' durvalumab.</p>	Sa massimu ta' 5 doži. Il-Pazjenti jistgħu jirċievu inqas minn ħames doži ta' IMJUDO flimkien ma' durvalumab 1 500 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu jekk ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

^a Għal IMJUDO, pazjenti b'HCC b'piż tal-ġisem ta' 40 kg jew inqas iridu jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ekwivalenti għal IMJUDO 4 mg/kg sakemm il-piż ikun ta' aktar minn 40 kg. Għal durvalumab, pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 30 kg jew inqas iridu jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż ekwivalenti għal durvalumab 20 mg/kg sakemm il-piż ikun ta' aktar minn 30 kg.

^b Għal IMJUDO, pazjenti b'NSCLC metastatiku b'piż tal-ġisem ta' 34 kg jew inqas iridu jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ekwivalenti għal IMJUDO 1 mg/kg sakemm il-piż jitjeb għal aktar minn 34 kg. Għal durvalumab, pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 30 kg jew inqas iridu jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ekwivalenti għal durvalumab 20 mg/kg sakemm il-piż jitjeb għal aktar minn 30 kg.

^c Meta IMJUDO jingħata flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu, irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (*summary of product characteristics* - SmPC) għal durvalumab għal informazzjoni dwar id-dożaġġ.

^d Meta IMJUDO jingħata flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu, irreferi għas-SmPC għal nab-paciltazel, gemcitabine, pemetrexed u carboplatin jew cisplatin għall-informazzjoni dwar id-dożaġġ.

^e Ikkunsidra l-ġhoti ta' manteniment ta' pemetrexed għal pazjenti b'tumuri mhux skwamużi li rievew trattament b'pemetrexed u b'carboplatin/cisplatin matul l-istadju tal-kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

^f Fil-każ ta' posponiment(i) tad-doża, tista' tingħata l-ħames doża ta' IMJUDO wara Ġimgha 16, flimkien ma' durvalumab.

^g Jekk il-pazjenti jirċievu inqas minn 4 ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu, iċ-ċikli li jifdal ta' IMJUDO (sa total ta' 5) flimkien ma' durvalumab għandhom jingħataw matul il-fażi ta' wara l-kimoterapija bil-platinu.

Iż-zieda jew it-tnaqqis fid-doża mhumiex rakkomandati matul it-trattament b'IMJUDO flimkien ma' durvalumab. Iż-żamma jew it-twaqqif tat-trattament jistgħu jkunu meħtieġa abbażi tas-sigurtà u t-tolleranza individwali.

Il-linji gwida għall-immanigġjar ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immunitarja huma deskritti fit-Tabella 2 (ara sezzjoni 4.4). Irreferi wkoll għall-SmPC għal durvalumab.

Tabella 2. Modifiki tat-trattament u rakkomandazzjonijiet ta' ġestjoni għal IMJUDO flimkien ma' durvalumab

Reazzjonijiet avversi	Severità ^a	Modifika fit-trattament	Trattament bil-kortikosteroidi sakemm ma jkunx speċifikat mod ieħor ^b
Pulmonite medjata mis-sistema immunitarja/mard interstizjali tal-pulmun	Grad 2	Żomm id-doża ^c	Ibda b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali
	Grad 3 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti	
Epatite medjata mis-sistema immunitarja	ALT jew AST > 3 - ≤ 5 x ULN jew bilirubina totali > 1.5 - ≤ 3 x ULN	Żomm id-doża ^c	Ibda b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali
	ALT jew AST > 5 - ≤ 10 x ULN	Żomm durvalumab u waqqaf b'mod permanenti IMJUDO (meta xieraq)	
	ALT jew AST > 3 x ULN fl-istess hin u bilirubina totali > 2 x ULN ^d	Waqqaf b'mod permanenti	
	ALT jew AST > 10 x ULN jew bilirubina totali > 3 x ULN		
Epatite medjata mis-sistema immunitarja fl-HCC (jew involviment ta' tumur sekondarju tal-fwied b'livelli mhux normali fil-linja bażi) ^e	ALT jew AST > 2.5 - ≤ 5 x BLV u ≤ 20 x ULN	Żomm id-doża ^c	Ibda b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali
	ALT jew AST > 5 - 7 x BLV u ≤ 20 x ULN jew ALT jew AST 2.5 - 5 x BLV u ≤ 20 x ULN fl-istess hin u bilirubina totali ta' > 1.5 - < 2 x ULN ^d	Żomm durvalumab u waqqaf b'mod permanenti IMJUDO (meta xieraq)	
	ALT jew AST > 7 x BLV jew > 20 x ULN skont liema jseħh l-ewwel jew bilirubina > 3 x ULN	Waqqaf b'mod permanenti	

Reazzjonijiet avversi	Severità^a	Modifika fit-trattament	Trattament bil-kortikosteroidi sakemm ma jkunx speċifikat mod ieħor^b
Kolite jew dijarea medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2	Żomm id-doża ^c	Ibda b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali
	Grad 3 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti	
Perforazzjoni intestinali	KWALUNKWE grad	Waqqaf b'mod permanenti	Ikkonsulta kirurgu minnufih jekk ikun hemm suspett ta' perforazzjoni intestinali
Ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja, tirojdite	Grad 2-4	Żomm id-doża sakemm tkun klinikament stabbli	Ġestjoni tas-sintomi
Ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja	Grad 2-4	L-ebda bidla	Ibda s-sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde kif klinikament indikat
Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja, ipofizite/ipopitwitarizmu	Grad 2-4	Żomm id-doża sakemm tkun klinikament stabbli	Ibda b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali u sostituzzjoni tal-ormoni kif klinikament indikat
Dijabete ta' Tip 1 medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2-4	L-ebda bidla	Ibda t-trattament bl-insulina kif klinikament indikat
Nefrite medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2 bil-kreatinina fis-serum ta' > 1.5-3 x (ULN jew il-linja bażi)	Żomm id-doża ^c	Ibda b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali
	Grad 3 bil-kreatinina fis-serum ta' > 3 x fil-linja bażi jew > 3-6 x ULN; Grad 4 bil-kreatinina fis-serum ta' > 6 x ULN	Waqqaf b'mod permanenti	
Raxx jew dermatite medjati mis-sistema immunitarja (inkluż pemfigojd)	Grad 2 għal > ġimgha jew Grad 3	Żomm id-doża ^c	Ibda b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti	
Mijokardite medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2-4	Waqqaf b'mod permanenti	Ibda b'2 sa 4 mg/kg/jum ta'

Reazzjonijiet avversi	Severità^a	Modifika fit-trattament	Trattament bil-kortikosteroidi sakemm ma jkunx speċifikat mod ieħor^b
			prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali ^f
Mijożite/polimijożite medjati mis-sistema immunitarja	Grad 2 jew 3	Żomm id-doża ^{c,g}	Ibda b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti	
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni	Grad 1 jew 2	Waqqaf jew naqqas ir-rata tal-infużjoni	Tista' tikkunsidra l-premedikazzjonijiet għall-profilassi ta' reazzjonijiet sussegwenti għall-infużjoni
	Grad 3 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti	Immaniġġja reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni skont l-istandard istituzzjonali, linji gwida xierqa dwar il-prattika klinika u/jew linji gwida tas-socjetà
Majastenja gravis medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2-4	Waqqaf b'mod permanenti	Ibda b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali
Meningite medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2	Żomm id-doża ^c	Ibda b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali
	Grad 3 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti	
Enċefalite medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2-4	Waqqaf b'mod permanenti	Ibda b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali
Sindrome Guillain-Barré medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2-4	Waqqaf b'mod permanenti	Ibda b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali
Reazzjonijiet avversi ohra medjati mis-sistema immunitarja ^h	Grad 2 jew 3	Żomm id-doża ^c	Ibda b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti	
	Grad 2 u 3	Żomm id-doża sa ≤ Grad 1 jew	

Reazzjonijiet avversi	Severità ^a	Modifika fit-trattament	Trattament bil-kortikosteroidi sakemm ma jkunx speċifikat mod ieħor ^b
Reazzjonijiet avversi mhux medjati mis-sistema immunitarja		irritorna għal-linja bażi	
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti ⁱ	

^a Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi, verżjoni 4.03. ALT: alanina amminotransferażi; AST: aspartatamminotransferażi; ULN: il-limitu ta' fuq tan-normal; BLV: valur fil-linja bażi.

^b Mat-titjib għal ≤ Grad 1, għandu jinbeda t-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi li għandu jitkompla fuq perjodu ta' mill-inqas xahar. Ikkunsidra żieda fid-doża ta' kortikosteroidi u/jew l-użu ta' immunosuppressanti sistemici addizzjonali jekk ikun hemm deterjorament jew ma jkun hemm l-ebda titjib.

^c Wara t-twaqqif, IMJUDO u/jew durvalumab jistgħu jerggħu jinbdew wara 12-il ġimgħa jekk ir-reazzjonijiet avversi jkunu tjiebu għal ≤ Grad 1 u d-doża tal-kortikosteroidi tkun tnaqqset għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. IMJUDO u durvalumab għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti għal reazzjonijiet avversi rikorrenti ta' Grad 3, kif applikabbli.

^d Għal pazjenti b'kawża alternattiva, segwi r-rakkomandazzjonijiet għal żidiet fl-AST jew fl-ALT mingħajr żidiet fil-bilirubina fl-istess ħin.

^e Jekk l-AST u l-ALT ikunu inqas minn jew daqs il-ULN fil-linja bażi f'pazjenti b'invoviment tal-fwied, zomm jew waqqaf b'mod permanenti durvalumab abbażi ta' rakkomandazzjonijiet għall-epatite mingħajr l-ebda invoviment tal-fwied.

^f Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien jumejn sa 3 ijiem minkejja l-kortikosteroidi, ibda mill-ewwel terapija immunosuppressiva addizzjonali. Mal-fejtan (Grad 0), għandu jinbeda t-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi li għandu jitkompla fuq perjodu ta' mill-inqas xahar.

^g Waqqaf b'mod permanenti IMJUDO u durvalumab jekk ir-reazzjoni avversa ma titjibx għal ≤ Grad 1 fi żmien 30 jum jew jekk ikun hemm sinjali ta' insuffiċjenza respiratorja.

^h Tinkludi tromboċitopenija immuni, pankreatite, ċistite mhux infettiva, artrite medjata mill-immunità, u uveite.

ⁱ Bl-eċċezzjoni ta' anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 4, li d-deċiżjoni dwar jekk jitwaqqafx it-trattament għandha tkun ibbażata fuq sinjali/sintomi klinici li jiġu magħhom u gudizzju kliniku.

Għal reazzjonijiet avversi suspettati medjati mis-sistema immunitarja, għandha ssir evalwazzjoni adegwata biex tiġi kkonfermata l-etjoloġija jew jiġu esklużi etjoloġiji alternattivi.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għall-pazjenti anzjani (ta' età ta' ≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).
Data fuq pazjenti ta' età ta' 75 sena jew iktar b'NSCLC metastatiku hija limitata (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

Mhuwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' IMJUDO f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi. M'hemmx biżżejjed data dwar pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi biex wieħed jasal għal konkluzjonijiet dwar din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhuwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' IMJUDO għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied. IMJUDO ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMJUDO fi tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa fir-rigward ta' HCC u NSCLC. M'hemm l-ebda data disponibbli. Barra l-indikazzjonijiet awtorizzati tiegħu, IMJUDO flimkien ma' durvalumab ġie studjat fi tfal ta' bejn sena 1 u 17-il sena b'newroblastoma, tumur solidu u sarkoma, madankollu r-riżultati tal-istudju ma ppermettewx li jiġi konkluz li l-benefiċċji ta' użu bħal dan jegħlbu r-riskji. Data disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2.

Metodu ta' kif għandu jingħata

IMJUDO huwa għall-użu ġol-vini, huwa jiġi amministrat bħala infużjoni fil-vina, f'temp ta' siegħa (ara sezzjoni 6.6).

Għal struzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-ghoti, ara sezzjoni 6.6.

IMJUDO flimkien ma' durvalumab

Meta IMJUDO jingħata flimkien ma' durvalumab, għati IMJUDO bħala infużjoni fil-vini separata qabel durvalumab fl-istess ġurnata. Irreferi għall-SmPC għal informazzjoni dwar l-ghoti ta' durvalumab.

IMJUDO flimkien ma' u kimoterapija bbażata fuq il-platinu

Meta IMJUDO jingħata flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu, IMJUDO jingħata l-ewwel, segwit minn durvalumab u mbagħad minn kimoterapija bbażata fuq il-platinu fil-jum tad-dożaġġ.

Meta IMJUDO jingħata bħala l-hames doża flimkien ma' durvalumab u terapija ta' manteniment b'pemetrexed f'gimġha 16, l-ewwel jingħata IMJUDO, segwit minn durvalumab u mbagħad minn terapija ta' manutenzjoni b'pemetrexed fil-jum tad-dożaġġ.

IMJUDO, durvalumab, u kimoterapija bbażata fuq il-platinu jingħataw bħala infużjonijiet ġol-vini b'mod separat. IMJUDO u durvalumab jingħataw it-tnejn li huma fuq perjodu ta' siegħa. Għall-kimoterapija bbażata fuq il-platinu, irreferi għas-SmPC għall-informazzjoni dwar l-ghoti. Għat-terapija ta' manteniment b'pemetrexed, irreferi għas-SmPC għall-informazzjoni dwar l-ghoti. Għandhom jintużaw boroż tal-infużjoni u filtri separati għal kull infużjoni.

Matul iċ-ċiklu 1, IMJUDO għandu jiġi segwit minn durvalumab li għandu jinbeda madwar siegħa (massimu sagħtejn) wara t-tmiem tal-infużjoni ta' IMJUDO. L-infużjoni tal-kimoterapija bbażata fuq il-platinu għandha tibda madwar siegħa (massimu sagħtejn) wara t-tmiem tal-infużjoni ta' durvalumab. Jekk ma jkun hemm l-ebda tħassib klinikament sinifikanti matul iċ-ċiklu 1, imbagħad fid-diskrezzjoni tat-tabib, ċikli sussegwenti ta' durvalumab jistgħu jingħataw immedjatement wara IMJUDO u l-perjodu ta' żmien bejn it-tmiem tal-infużjoni ta' durvalumab u l-bidu tal-kimoterapija jista' jtnaqqas għal 30 minuta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

Pulmonite medjata mis-sistema immunitarja

Pulmonite medjata mis-sistema immunitarja jew mard interstizjali tal-pulmun, iddefiniti bħala li jirrikjeddu l-użu ta' kortikosterodji sistemici u bl-ebda kawża alternattiva ċara, sehħew f'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab, jew ma' durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pulmonite. Suspett ta' pulmonite għandu jiġi kkonfermat permezz ta' immaġnijiet radjografici u b'etjoloġiji infettivi u relatati mal-mard oħra esklużi, u ġestit kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Epatite medjata mis-sistema immunitarja

Epatite medjata mis-sistema immunitarja, iddefinita bhala li tirrikjedi l-użu ta' kortikosterodji sistemici u bl-ebda kawża alternattiva ċara, sehhet f'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab, jew ma' durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Immonitorja l-livelli ta' aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin totali, u alkaline phosphatase qabel il-bidu tat-trattament u qabel kull infużjoni sussegwenti. Monitoraġġ addizzjonali għandu jiġi kkunsidrat ibbażat fuq evalwazzjoni klinika. Epatite medjata mis-sistema immunitarja għandha tiġi ġestita kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Kolite medjata mis-sistema immunitarja

Kolite jew dijarea medjati mis-sistema immunitarja, iddefiniti bhala li jirrikjedu l-użu ta' kortikosterodji sistemici u bl-ebda kawża alternattiva ċara, sehhejw f'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab, jew ma' durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Perforazzjoni intestinali u perforazzjoni intestinali kbira ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' kolite/dijarea u perforazzjoni intestinali u ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Endokrinopatiji medjati mis-sistema immunitarja

Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite relatati mas-sistema immunitarja

Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite medjati mis-sistema immunitarja sehhejw f'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab, jew ma' durvalumab u kimoterapija, u l-ipotirojdiżmu jista' jsegwi l-ipertirojdiżmu (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal testijiet tal-funzjoni anormali tat-tirojde qabel u perjodikament matul it-trattament u kif indikat abbażi ta' evalwazzjoni klinika. Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite medjati mis-sistema immunitarja għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja

Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja sehhet f'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab, jew ma' durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi klinici ta' insuffiċjenza adrenali. Għal insuffiċjenza adrenali sintomatika, il-pazjenti għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Dijabete ta' tip 1 medjata mis-sistema immunitarja

Dijabete ta' tip 1 medjata mis-sistema immunitarja, li tista' l-ewwel tippreżenta ruhha bhala ketoacidożi dijabetika li tista' tkun fatali jekk ma tiġix identifikata kmieni, sehhet f'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab ma' durvalumab, jew ma' durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi klinici tad-dijabete ta' tip 1. Għall-pazjenti bid-dijabete ta' tip 1 sintomatika, il-pazjenti għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Ipofożite/ipopitwitariżmu medjati mis-sistema immunitarja

Ipofożite/ipopitwitariżmu medjati mis-sistema immunitarja sehhejw f'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab, jew ma' durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi klinici ta' ipofożite jew ipopitwitariżmu. Għal ipofożite jew ipopitwitariżmu sintomatiku, il-pazjenti għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Nefrite medjata mis-sistema immunitarja

Nefrite medjata mis-sistema immunitarja, iddefinita bhala li tirrikjedi l-użu ta' kortikosterodji sistemici u bl-ebda kawża alternattiva ċara, sehhet f'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab, jew ma' durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal testijiet tal-funzjoni anormali tal-kliewi qabel u perjodikament matul it-trattament u ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Raxx medjat mis-sistema immunitarja

Raxx jew dermatite medjati mis-sistema immunitarja (inkluż pemfigojd), iddefiniti bhala li jirrikjedu l-użu ta' kortikosterodji sistemici u mingħajr ebda etjoloġija alternattiva ċara, sehnew f'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab, jew ma' durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Ġew irrapportati avvenimenti tas-Sindromu ta' Stevens-Johnson jew nekroliżi epidermali tossika f'pazjenti ttrattati bl-inibituri PD-1 u CTLA-4. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' raxx jew dermatite u ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Mijokardite medjata mis-sistema immunitarja

Mijokardite medjata mis-sistema immunitarja, li tista' tkun fatali, sehhet f'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab, jew ma' durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' mijokardite medjata mis-sistema immunitarja u ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Pankreatite medjata mis-sistema immunitarja

F'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija sehhet pankreatite medjata mis-sistema immunitarja (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pankreatite medjata mis-sistema immunitarja u għandhom jiġu mmanigġati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Reazzjonijiet avversi oħra medjati mis-sistema immunitarja

Minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' tremelimumab flimkien ma' durvalumab, jistgħu jsehhu reazzjonijiet avversi potenzjali oħra medjati mis-sistema immunitarja. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin relatati mas-sistema immunitarja ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'tremelimumab flimkien ma' durvalumab, jew ma' durvalumab u kimoterapija: majestinja gravis, mijożite, polimijożite, meningite, enċefalite, is-sindromu ta' Guillain-Barré, tromboċitopenija immuni, ċistite mhux infettiva, artrite medjata mill-immunità u uveite (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi u għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Prekawzjoni speċifika għall-marda

NSCLC metastatiku

Id-data disponibbli f'pazjenti anzjani (≥ 75 sena) ittrattati b'tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu hija limitata (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Hija rrakkomandata kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji potenzjali ta' dan il-kors fuq bażi individwali.

Pazjenti esklużi minn studji klinici

HCC avanzata jew li ma tistax titnehha

Il-pazjenti b'dawn li ġejjin ġew esklużi mill-istudji kliniċi: Puntegġ ta' Child-Pugh B jew Ċ, trombozi fil-vina portali ewlenija, trapjant tal-fwied, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, storja ta' metastazi fil-moħħ jew kundizzjoni attwali, tagħfis fuq is-sinsla tad-dahar, koinfezzjoni virali tal-epatite B u tal-epatite Ċ, fsada gastrointestinali (GI) attiva jew dokumentata minn qabel fi żmien 12-il xahar, axxite li tirrikjedi intervent mhux farmakoloġiku fi żmien 6 xhur, enċefalopatija tal-fwied fi żmien 12-il xahar qabel il-bidu tat-trattament, disturbi awtoimmuni jew infjammatorji attivi jew dokumentati minn qabel. Fin-nuqqas ta' *data*, tremelimumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

NSCLC metastatiku

Il-pazjenti b'dawn li ġejjin ġew esklużi mill-istudji kliniċi: marda awtoimmuni attiva jew dokumentata minn qabel; metastazi fil-moħħ attivi u/jew mhux trattati; storja medika ta' immunodeficijenza; għoti ta' immunosuppressjoni sistemika fi żmien 14-il jum qabel il-bidu ta' tremelimumab jew durvalumab, għajr doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici (≤ 10 mg/jum prednisone jew ekwivalenti); mard interkurrenti mhux ikkontrollat; tuberkulozi jew epatite B jew C jew infezzjoni tal-HIV attivi jew pazjenti li jirċievu vaċċin haj attenwat fi żmien 30 jum qabel jew wara l-bidu ta' tremelimumab jew durvalumab. Fin-nuqqas ta' *data*, tremelimumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-użu ta' kortikosteroidi sistemici jew immunosuppressanti qabel ma jinbada tremelimumab, hlief id-doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici (≤ 10 mg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti), mhuwiex irrakkomandat minhabba l-interferenza potenzjali tagħhom mal-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta' tremelimumab. Madankollu, jistgħu jintużaw kortikosteroidi sistemici jew immunosuppressanti oħra wara li jinbada tremelimumab biex jiġu trattati reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja (ara sezzjoni 4.4).

Ma sar l-ebda studju formali dwar l-interazzjoni bejn il-mediċini farmakokinetiċi (PK) u tremelimumab. Minhabba li l-moġħdijiet primarji ta' eliminazzjoni ta' tremelimumab huma kataboliżmu tal-proteini permezz ta' sistema retikuloendoteljali jew dispożizzjoni medjata mill-mira, mhija mistennija l-ebda interazzjoni metabolika bejn il-mediċini. L-interazzjonijiet PK bejn mediċina u oħra bejn tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu ġew ivvalutati fl-istudju POSEIDON u ma wera l-ebda interazzjoni PK klinikament sinifikanti bejn tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed, carboplatin jew cisplatin fit-trattament fl-istess hin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament bi tremelimumab u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' tremelimumab.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' tremelimumab f'nisa tqal. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, u t-trasferiment plaċentali ta' IgG2 uman, tremelimumab għandu l-potenzjal li jaffettwa ż-żamma tat-tqala u jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqala. Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' dannu diretti jew indiretti fejn tidhol it-tossicità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). IMJUDO

mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jużawx kontraċettiv effettiva matul it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża.

Treddigh

M'hemmx tagħrif dwar il-preżenza ta' tremelimumab fil-ħalib tal-bniedem, l-assorbiment u l-effetti fuq it-tarbija li tkun qed tiġi mredda', jew l-effetti fuq il-produzzjoni tal-ħalib. L-IgG2 uman huwa magħruf li jiġi eliminat fil-ħalib tal-bniedem. Riskju għat-tarbija li qed tiġi mredda ma jistax jiġi eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf matul it-trattament b'IMJUDO u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effetti potenzjali ta' tremelimumab fuq il-fertilità fil-bnedmin jew fl-annimali. Madankollu, infiltrazzjoni ta' ċelluli mononukleari fil-prostata u fl-utru kienet osservata fi studji ta' tossiċità b'dozi ripetuti (ara Sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet għall-fertilità mhix magħrufa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tremelimumab m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

IMJUDO flimkien ma' durvalumab

Is-sigurtà ta' tremelimumab 300 mg bħala doża waħda flimkien ma' durvalumab, hija bbażata fuq *data* miġbura f'462 pazjent b'HCC (grupp tal-HCC) mill-Istudju HIMALAYA u studju ieħor f'pazjenti b'HCC, Studju 22. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (> 10 %) kienu raxx (32.5 %), ħakk (25.5 %), dijarea (25.3 %), uġiġh fl-addome (19.7 %), żieda fl-aspartatamminotransferazi jew fl-alanina amminotransferazi (18.0 %), deni (13.9 %), ipotirojdiżmu (13.0 %), sogħla/sogħla produttiva (10.8 %) u edema periferali (10.4 %) (ara Tabella 3).

L-aktar reazzjonijiet avversi severi komuni (> 3 %) (NCI CTCAE Grad \geq 3) kienu żieda fl-aspartate aminotransferase/żieda fl-alanina amminotransferazi (8.9 %), żieda fil-lipaži (7.1 %), żieda fl-amilazi (4.3 %) u dijarea (3.9 %).

L-aktar reazzjonijiet avversi severi komuni (> 2 %) kienu kolite (2.6 %), dijarea (2.4 %), pulmonite (2.2 %), u epatite (1.7 %).

Il-frekwenza tat-twaqqif tat-trattament minħabba reazzjonijiet avversi hija ta' 6.5 %. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li wasslu għat-twaqqif tat-trattament kienu l-epatite (1.5 %) u ż-żieda fl-aspartate aminotransferase/żieda fl-alanina amminotransferazi (1.3 %).

IMJUDO flimkien ma' durvalumab u kimoterapija

Is-sigurtà ta' tremelimumab mogħti flimkien ma' durvalumab u kimoterapija hija bbażata fuq *data* fi 330 pazjent b'NSCLC metastatiku. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (> 10 %) kienu anemija (49.7 %), nawsjja (41.5 %), newtopenija (41.2 %), għeja (36.1 %), tnaqqis fl-aptit (28.2%), raxx (25.8 %), trombocitopenija (24.5 %) u dijarea (21.5 %), lewkopenija (19.4 %), konstipazzjoni (19.1 %), remettar (18.2 %), żieda fl-aspartate aminotransferase/żieda fl-alanine aminotransferase (17.6 %), piressja (16.1 %), infezzjonijiet fil-passaġġ respiratorju ta' fuq (15.5%), pulmonite (14.8%), ipotirojdiżmu (13.3 %), artalgija (12.4 %), sogħla/sogħla produttiva (12.1 %) u ħakk (10.9 %).

Ir-reazzjonijiet avversi severi (NCI CTCAE Grad ≥ 3) l-aktar komuni ($> 3\%$) kienu newtrogenija (23.9%), anemija (20.6%), pulmonite (9.4%), tromboċitopenija (8.2%), lewkopenija (5.5%), gheja (5.2%), žieda fil-lipase (3.9%) u žieda fl-amylase (3.6%).

Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni ($> 2\%$) kienu pulmonite (11.5%), anemija (5.5%), tromboċitopenija (3%), kolite (2.4%), dijarea (2.4%), piressja (2.4%) u newtrogenija febrili (2.1%).

Tremelimumab twaqqaf minhabba reazzjonijiet avversi f'4.5% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għat-twaqqif tat-trattament kienu pulmonite (1.2%) u kolite (0.9%).

Tremelimumab gie interrott minhabba reazzjonijiet avversi f'40.6% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal interruzzjoni tad-doża kienu newtrogenija (13.6%), tromboċitopenija (5.8%), lewkopenija (4.5%), dijarea (3.0%), pulmonite (2.7%), žieda fl-aspartate aminotransferase /žieda fl-alanine aminotransferase (2.4%), gheja (2.4%), žieda fil-lipase (2.4%), kolite (2.1%), epatite (2.1%) u raxx (2.1%).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

It-Tabella 3, sakemm ma jkunx iddikjarat mod ieħor, telenka l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi (ADRs) f'pazjenti ttrattati bi tremelimumab 300 mg flimkien ma' durvalumab fil-grupp tal-HCC ta' 462 pazjent, u b'IMJUDO flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu fl-istudju POSEIDON, li fih 330 pazjent rċivew tremelimumab. Fl-istudju POSEIDON, il-pazjenti ġew esposti għal tremelimumab waqt medjan ta' 20 ġimgħa.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistema tal-organi fil-MedDRA. Fi hdan kull klassi tas-sistema tal-organi, l-ADRs huma ppreżentati bi frekwenza li tonqos. Il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull ADR hija ddefinita bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-ADRs huma ppreżentati f'ordni ta' tnaqqis fil-gravità tal-każ.

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti trattati b'tremelimumab flimkien ma' durvalumab

	Tremelimumab 75 mg flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu			Tremelimumab 300 mg flimkien ma' durvalumab		
	Kwalunkwe Grad (%)	Grad 3-4 (%)		Kwalunkwe Grad (%)	Grad 3-4 (%)	
Infjezzjonijiet u infestazzjonijiet						
Infjezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ^a	Komuni hafna	15.5	0.6	Komuni	8.4	0
Pulmonite ^b	Komuni hafna	14.8	7.3	Komuni	4.3	1.3
Influenza	Komuni	3.3	0	Komuni	2.2	0
Kandidjaži orali	Komuni	2.4	0.3	Mhux komuni	0.6	0
Infjezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artab tal-ħalq ^c	Mhux komuni	0.6	0.3	Komuni	1.3	0
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika						
Anemija ^d	Komuni hafna	49.7	20.6			
Newtrogenija ^{d,e}	Komuni hafna	41.2	23.9			
Tromboċitopenija ^{d,f}	Komuni hafna	24.5	8.2			
Lewkopenija ^{d,g}	Komuni hafna	19.4	5.5			
Newtrogenija bid-deni ^d	Komuni	3.0	2.1			
Panċitopenija ^d	Komuni	1.8	0.6			

	Tremelimumab 75 mg flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu			Tremelimumab 300 mg flimkien ma' durvalumab		
	Kwalunkwe Grad (%)		Grad 3-4 (%)	Kwalunkwe Grad (%)		Grad 3-4 (%)
Trombocitopenija immunitarja	Mhux komuni	0.3	0	Mhux komuni ^h	0.3	0
Disturbi fis-sistema endokrinarja						
Ipotirojdiżmu ^l	Komuni hafna	13.3	0	Komuni hafna	13.0	0
Ipertirojdiżmu ^l	Komuni	6.7	0	Komuni	9.5	0.2
Insuffiċjenza adrenali	Komuni	2.1	0.6	Komuni	1.3	0.2
Ipopitwitarizmu/Ipofiżite	Komuni	1.5	0.3	Mhux komuni	0.9	0
Tirojdite ^k	Komuni	1.2	0	Komuni	1.7	0
Dijabete insipidus	Mhux komuni	0.3	0.3	Rari ^l	<0.1	0
Dijabete mellitus tat-tip 1	Mhux komuni	0.3	0.3	Mhux komuni ^l	0.3	<0.1
Disturbi fl-ghajnejn						
Uveite	Mhux komuni	0.3	0	Rari ^l	<0.1	0
Disturbi fil-metabolizmu u fin-nutrizzjoni						
Tnaqqis fl-aptit ^d	Komuni hafna	28.2	1.5			
Disturbi fis-sistema nervuża						
Newropatija periferali ^{d,m}	Komuni	6.4	0			
Enċefalite ⁿ	Mhux komuni	0.6	0.6	Rari ^l	<0.1	0
<i>Myasthenia gravis</i>	Rari ^o	<0.1	<0.1	Mhux komuni	0.4	0
Sindrome ta' Guillain-Barré	Rari ^p	<0.1	0	Rari ^p	<0.1	0
Meningite	Rari ^o	0.1	0	Mhux komuni	0.2	0.2
Disturbi fil-qalb						
Mijokardite ^q	Mhux komuni	0.3	0	Mhux komuni	0.4	0
Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali						
Soghla/soghla produttiva	Komuni hafna	12.1	0	Komuni hafna	10.8	0.2
Pulmonite ^r	Komuni	4.2	1.2	Komuni	2.4	0.2
Disfonija	Komuni	2.4	0	Mhux komuni	0.9	0
Mard interstizjali tal-pulmun	Mhux komuni	0.6	0	Mhux komuni	0.2	0
Disturbi gastrointestinali						
Nawżja ^d	Komuni hafna	41.5	1.8			
Dijarea	Komuni hafna	21.5	1.5	Komuni hafna	25.3	3.9
Stitikezza ^d	Komuni hafna	19.1	0			
Rimettar ^d	Komuni hafna	18.2	1.2			
Stomatite ^{d,s}	Komuni	9.7	0			
Żieda fl-amylase	Komuni ^o	8.5	3.6	Komuni	8.9	4.3
Ugigh addominali ^t	Komuni	7.3	0	Komuni hafna	19.7	2.2
Żieda fil-lipase	Komuni ^o	6.4	3.9	Komuni	10.0	7.1
Kolite ^a	Komuni	5.5	2.1	Komuni	3.5	2.6
Pankreatite ^v	Komuni	2.1	0.3	Komuni	1.3	0.6
Perforazzjoni intestinali	Rari ^p	<0.1	<0.1	Rari ^p	<0.1	<0.1
Perforazzjoni tal-musrana l-kbira	Mhux Komuni ^p	0.1	<0.1	Mhux komuni ^p	0.1	<0.1
Disturbi fil-fwied u fil-marrara						

	Tremelimumab 75 mg flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu			Tremelimumab 300 mg flimkien ma' durvalumab		
	Kwalunkwe Grad (%)	Grad 3-4 (%)		Kwalunkwe Grad (%)	Grad 3-4 (%)	
Żieda fl- Aspartate aminotransferase / Żieda fl-alanine aminotransferase ^w	Komuni ħafna	17.6	2.1	Komuni ħafna	18.0	8.9
Epatite ^x	Komuni	3.9	0.9	Komuni	5.0	1.7
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda						
Alopecja ^d	Komuni ħafna	10.0	0			
Raxx ^y	Komuni ħafna	25.8	1.5	Komuni ħafna	32.5	3.0
Prurite	Komuni ħafna	10.9	0	Komuni ħafna	25.5	0
Dermatite ^z	Mhux komuni	0.6	0	Komuni	1.3	0
Għaraq billejl	Mhux komuni	0.6	0	Komuni	1.3	0
Pemfigojd	Mhux komuni	0.3	0.3	Mhux komuni	0.2	0
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi						
Artralġja	Komuni ħafna	12.4	0.3			
Mijaġġja	Komuni	4.2	0	Komuni	3.5	0.2
Mijożite	Mhux komuni	0.3	0.3	Mhux komuni	0.6	0.2
Polimijożite	Mhux komuni	0.3	0.3	Mhux komuni	0.2	0.2
Artrite medjata mill-immunità	Mhux komuni ^o	0.2	0	Mhux komuni	0.6	0
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria						
Żieda fil-kreatinina fid-demmm	Komuni	6.4	0.3	Komuni	4.5	0.4
Diżurja	Komuni	1.5	0	Komuni	1.5	0
Nefrite ^{aa}	Mhux komuni	0.6	0	Mhux komuni	0.6	0.4
Ċistite mhux infettiva ^d	Mhux komuni	0.3	0	Rari ^l	<0.1	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata						
Gheja	Komuni ħafna	36.1	5.2			
Deni	Komuni ħafna	16.1	0	Komuni ħafna	13.9	0.2
Edema periferali ^{bb}	Komuni	8.5	0	Komuni ħafna	10.4	0.4
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura						
Reazzjoni relatata mal-infużjoni ^{cc}	Komuni	3.9	0.3	Komuni	1.3	0

^a Tinkludi laringite, nażofaringite, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, trakeobronkite u infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq.

^b Tinkludi pulmonite kkawżata minn *pneumocystis jirovecii*, pulmonite u pulmonite batterika.

^c Tinkludi perijodontite, pulpita dentali, tnawwir tas-snien u infezzjoni tas-snien.

^d Reazzjoni avversa tapplika biss għall-ADRs tal-kimoterapija fl-istudju Poseidon.

^e Tinkludi newtropsenja u għadd imnaqqas tan-newtrofili.

^f Tinkludi għadd imnaqqas tal-pjastrini u tromboċitopenija.

^g Tinkludi lewkopenija u għadd imnaqqas taċ-ċelloli bojod tad-demmm.

^h Irrappurtata fi studji barra mill-pool HCC. Il-frekwenza hija bbażata fuq l-istudju POSEIDON.

ⁱ Tinkludi żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demmm, ipotirojdiżmu u ipotirojdiżmu medjat mill-immunità.

^j Tinkludi tnaqqis fl-ormon li jstimula t-tirojde tad-demmm u ipertirojdiżmu.

^k Tinkludi tirojdite awtoimmuni, tirojdite medjata mis-sistema immjunitarja, tirojdite u tirojdite subakuta.

^l Rapportata fi studji barra mil-grupp HCC. Il-frekwenza hija bbażata fuq set ta' *data* raggruppat ta' pazjenti trattati bi tremelimumab flimkien ma' durvalumab.

^m Tinkludi newropatija periferali, parasteżija u newropatija sensorja periferali.

ⁿ Tinkludi enċefalite u enċefalite awtoimmuni.

^o Rapportata fi studji barra mill-istudju POSEIDON. Il-frekwenza hija bbażata fuq set ta' *data* raggruppat ta' pazjenti trattati bi tremelimumab flimkien ma' durvalumab.

^p Rapportat fi studji barra mill-istudju POSEIDON u l-grupp HCC. Il-frekwenza hija bbażata fuq set ta' *data* raggruppat ta' pazjenti trattati bi tremelimumab flimkien ma' durvalumab.

^q Tinkludi mijokardite awtoimmuna.

^r Tinkludi pulmonite medjata mis-sistema immjunotarja u pulmonite.

^s Tinkludi infjammazzjoni mukosali u stomatite.

^t Tinkludi uġiġh fl-addomine, uġiġh fl-addomine ta' taħt, uġiġh fl-addomine ta' fuq u uġiġh fil-ġenb.

^u Tinkludi kolite, enterite u enterokolite.

^v Tinkludi pankreatite awtoimmuni, pankreatite u pankreatite akuta.

^w Tinkludi zieda fl-alanine aminotransferase, zieda fl-aspartate aminotransferase, zieda fl-enzimi tal-fwied u zieda fit-transaminases.

^x Tinkludi epatite awtoimmuni, epatite, korriment epatoċellulari, epatotossiċità, epatite akuta u epatite medjata mis-sistema immunitarja.

^y Tinkludi ekżema, eritema, raxx, raxx makulari, raxx makulopaulari, raxx papulari, raxx pruritiku u raxx pustulari.

^z Tinkludi dermatite u dermatite medjata mis-sistema immunitarja.

^{aa} Tinkludi nefrite awtoimmuna u nefrite medjata mis-sistema immunitarja.

^{bb} Tinkludi edema periferali u nfiġh periferali.

^{cc} Tinkludi reazzjoni relatata mal-infużjoni u urtikarja.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tremelimumab huwa assoċjat ma' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immunitarja. Ħafna minn dawn, inkluż reazzjonijiet severi, għaddew wara li nbdiat terapija medika xierqa jew wara li twaqqaf tremelimumab. Id-*data* għar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immunitarja li ġejjin hija bbażata fuq 2280 pazjent minn disa' studji ta' varjetà ta' tipi ta' tumuri li rċievew tremelimumab 75 mg kull 4 ġimgħat jew 1 mg/kg kull 4 ġimgħat flimkien ma' durvalumab 1 500 mg kull 4 ġimgħat, 20 mg/kg kull 4 ġimgħat jew 10 mg/kg kull ġimgħatejn. Dan is-sett ta' *data* kombinat ta' sikurezza jeskludi l-Istudju POSEIDON (u pazjenti trattati bi tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu). Id-dettalji għar-reazzjonijiet avversi sinifikanti għal tremelimumab meta nġhata flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu huma pprezentati jekk ġew innutati differenzi klinikament rilevanti meta mqabbel ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab.

Id-*data* ta' hawn taħt tirrifletti wkoll informazzjoni għal reazzjonijiet avversi sinifikanti għal tremelimumab ta' 300 mg flimkien ma' durvalumab fil-grupp tal-HCC (n=462).

Il-linji gwida dwar l-immaniġġjar għal dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti f'sezzjoni 4.4.

Pulmonite medjata mis-sistema immunitarja

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab (n=2280), seħħet pnemonite medjata mis-sistema immunitarja f'86 (3.8 %) pazjent, inkluż Grad 3 fi 30 (1.3 %) pazjent, Grad 4 f'pazjent wiehed (< 0.1 %), u Grad 5 (fatali) f'7 (0.3 %) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 57 jum (medda: 8 - 912-il jum). Il-pazjenti kollha rċievew kortikosteroidi sistemiċi u 79 mis-86 pazjent irċievew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Seba' pazjenti rċievew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'39 pazjent. Riżoluzzjoni seħħet f'51 pazjent.

Fil-grupp tal-HCC (n=462), pulmonite medjata mis-sistema immunitarja seħħet f'6 (1.3 %) pazjenti, inkluż ta' Grad 3 f'pazjent wiehed (0.2 %) u ta' Grad 5 (fatali) f'pazjent wiehed (0.2 %). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 29 jum (medda: 5-774 jum). Il-pazjenti kollha rċievew kortikosteroidi sistemiċi, u 5 minn 6 pazjenti rċievew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wiehed irċieva wkoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'żewġ pazjenti. Kien hemm titjib fi 3 pazjenti.

Epatite medjata mis-sistema immunitarja

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab (n=2280), sehhiet epatite medjata mis-sistema immunitarja fi 80 (3.5 %) pazjent, inkluż Grad 3 fi 48 (2.1 %) pazjent, Grad 4 fi 8 (0.4 %) pazjenti u Grad 5 (fatali) f'2 (<0.1 %) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 36 jum (medda: 1 - 533 jum). Il-pazjenti kollha rċievew kortikosteroidi sistemici u 68 mit-80 pazjent irċievew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tmien pazjenti rċievew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'27 pazjent. Riżoluzzjoni sehhiet f'47 pazjent.

Fil-grupp tal-HCC (n=462), epatite medjata mis-sistema immunitarja sehhiet f'34 (7.4 %) pazjent, inkluż ta' Grad 3 f'20 (4.3 %) pazjent, ta' Grad 4 f'pazjent wiehed (0.2 %) u ta' Grad 5 (fatali) fi 3 (0.6 %) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 29 jum (medda: 13-313 jum). Il-pazjenti kollha rċievew doži għoljin ta' kortikosteroidi sistemici, u 32 minn 34 pazjent irċievew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum). Disa' pazjenti rċievew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'10 pazjenti. Kien hemm titjib fi 13-il pazjent.

Kolite medjata mis-sistema immunitarja

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab (n=2280), sehhiet kolite jew dijarea medjata mis-sistema immunitarja f'167 (7.3 %) pazjent, inkluż Grad 3 f'76 (3.3 %) pazjent u Grad 4 fi 3 (0.1 %) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 57 jum (medda: 3 - 906 ijiem). Il-pazjenti kollha rċievew kortikosteroidi sistemici u 151 mill-167 pazjent irċievew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tnejn u għoxrin pazjent irċievew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'54 pazjent. Riżoluzzjoni sehhiet f'141 pazjent.

Fil-grupp tal-HCC (n = 462), sehhew kolite jew dijarea medjati mis-sistema immunitarja f'31 (6.7 %) pazjent, inkluż ta' Grad 3 fi 17-il pazjent (3.7 %). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 23 jum (medda: 2-479 jum). Il-pazjenti kollha rċievew doži għoljin ta' kortikosteroidi sistemici, u 28 minn 31 pazjent irċievew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum). Erba' pazjenti rċievew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'5 pazjenti. Kien hemm titjib f'29 pazjent.

Ġiet osservata perforazzjoni intestinali f'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab (rari) fi studji barra mill-grupp tal-HCC.

Endokrinopatiji medjati mis-sistema immunitarja

Ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab (n=2280), sehhiet ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja f'209 (9.2 %) pazjent, inkluż Grad 3 f'6 (0.3 %) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 85 jum (medda: 1 - 624 jum). Tlettax-il pazjent irċievew kortikosteroidi sistemici u 8 mit-13 irċievew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf fi 3 pazjenti. Riżoluzzjoni sehhiet fi 52 pazjent. Ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja kien preċedut minn ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja f'25 pazjent jew tirojditte medjata mis-sistema immunitarja f'2 pazjenti.

Fil-grupp tal-HCC (n=462), l-ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja sehhiet f'46 (10.0 %) pazjent. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 85 jum (medda: 26-763 jum). Pazjent wiehed irċieva trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Il-pazjenti kollha kienu jirrikjedu terapija oħra inkluża t-terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Kien hemm titjib f'6 pazjenti. L-ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja kien preċedut minn ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja f'4 pazjenti.

Ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab (n=2280), seħhet ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja fi 62 (2.7 %) pazjent, inkluż Grad 3 f'5 (0.2 %) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 33 jum (medda: 4 - 176 jum). Tmintax-il pazjent irċivew kortikosteroidi sistemici, u 11 mit-18-il pazjent irċivew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tlieta u hamsin pazjent kienu jeħtieġu terapija oħra (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, imblokkatur tal-kanal tal-kalcju jew imblokkatur tar-riċetturi beta). Pazjent wiehed waqqaf it-trattament minhabba ipertirojdiżmu. Riżoluzzjoni seħhet f'47 pazjent.

Fil-grupp tal-HCC (n = 462), seħhet ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja f'21 (4.5 %) pazjent, inkluż ta' Grad 3 f'pazjent wiehed (0.2 %). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 30 jum (medda: 13-60 jum). Erba' pazjenti rċevew kortikosteroidi sistemici, u l-erba' pazjenti kollha rċevew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum). Għoxrin pazjent kienu jirrikjedu terapija oħra (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, imblokkatur tal-kanal tal-calcium, jew imblokkatur tar-riċetturi Beta). Pazjent wiehed waqqaf it-trattament minhabba ipertirojdiżmu. Kien hemm titjib fi 17-il pazjent.

Tirojdite medjata mis-sistema immunitarja

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab (n=2280), seħhet tirojdite medjata mis-sistema immunitarja fi 15 (0.7 %)-il pazjent, inkluż Grad 3 f'pazjent wiehed (<0.1 %). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 57 jum (medda: 22 - 141 jum). Hames pazjenti rċivew kortikosteroidi sistemici u 2 mill-5 pazjenti irċivew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tlettax-il pazjent kienu jeħtieġu terapija oħra inkluż, terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, imblokkatur tal-kanal tal-kalcju jew imblokkatur tar-riċetturi beta. L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minhabba t-tirojdite medjata mis-sistema immunitarja. Riżoluzzjoni seħhet f'5 pazjenti.

Fil-grupp tal-HCC (n=462), seħhet tirojdite medjata mis-sistema immunitarja f'6 (1.3 %) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 56 jum (medda: 7-84 jum). Żewġ pazjenti rċevew doži sistemici ta' kortikosteroidi, u wiehed miż-żewġ pazjenti rċevew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum). Il-pazjenti kollha kienu jirrikjedu terapija oħra inkluża t-terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Kien hemm titjib f'żewġ pazjenti.

Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab (n=2280), seħhet insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja fi 33 (1.4 %) pazjent, inkluż Grad 3 f'16 (0.7 %)-il pazjent u Grad 4 f'pazjent wiehed (< 0.1 %). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 105 jum (medda: 20-428 jum). Tnejn u tletin pazjent irċivew kortikosteroidi sistemici, u 10 mit-32 pazjent irċivew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Il-trattament twaqqaf f'pazjent wiehed. Riżoluzzjoni seħhet fi 11-il pazjent.

Fil-grupp tal-HCC (n=462), seħhet insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja f'6 (1.3 %) pazjenti, inkluż ta' Grad 3 f'pazjent wiehed (0.2 %). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 64 jum (medda: 43-504 jum). Il-pazjenti kollha rċevew doži għoljin ta' kortikosteroidi, u wiehed mis-6 pazjenti rċieva trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum). Kien hemm titjib f'żewġ pazjenti.

Dijabete ta' tip 1 medjata mis-sistema immunitarja

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab (n=2280), seħhet dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immunitarja f'6 (0.3 %) pazjenti, inkluż Grad 3 f'pazjent wiehed (< 0.1 %) u Grad 4 f'2 (< 0.1 %) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 58 jum (medda: 7 - 220 jum). Il-pazjenti kollha kellhom bżonn l-insulina. It-trattament twaqqaf f'pazjent wiehed. Riżoluzzjoni seħhet f'pazjent wiehed.

Ġiet osservata dijabete ta' tip 1 medjata mis-sistema immunitarja f'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab (mhux komuni) fi studji barra mill-grupp tal-HCC.

Ipofożite/ipopitwitarizmu medjati mis-sistema immunitarja

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab (n=2280), seħhet ipofażite/ipopitwitarizmu medjat mis-sistema immunitarja f' 16 (0.7 %) il-pazjent, inkluż Grad 3 fi 8 (0.4 %) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-avvenimenti kien ta' 123 jum (medda: 63 - 388 jum). Il-pazjenti kollha rċievew kortikosteroidi sistemici, u 8 mis-16-il pazjent irċievew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Erba' pazjenti kienu jeħtieġu wkoll terapija endokrinali. It-trattament twaqqaf f' 2 pazjenti. Riżoluzzjoni seħhet f' 7 pazjenti.

Fil-grupp tal-HCC (n = 462), seħhew ipofażite/ipopitwitarizmu medjati mis-sistema immunitarja f' 5 (1.1 %) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-avvenimenti kien ta' 149 jum (medda: 27-242 jum). Erba' pazjenti rċievew doži sistemici ta' kortikosteroidi, u wieħed mill-4 pazjenti rċieva trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tliet pazjenti kienu jirrikjedu wkoll terapija endokrinali. Kien hemm titjib f' żewġ pazjenti.

Nefrite medjata mis-sistema immunitarja

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab (n=2280), nefrite medjata mis-sistema immunitarja seħhet f' 9 (0.4 %) pazjenti, inkluż Grad 3 f' pazjent wieħed (< 0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 79 jum (medda: 39 - 183 jum). Il-pazjenti kollha rċievew kortikosteroidi sistemici u 7 pazjenti rċievew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf fi 3 pazjenti. Riżoluzzjoni seħhet f' 5 pazjenti.

Fil-grupp tal-HCC (n = 462), seħhet nefrite medjata mis-sistema immunitarja f' 4 (0.9 %) pazjenti, inkluż ta' Grad 3 f' żewġ (0.4 %) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 53 jum (medda: 26-242 jum). Il-pazjenti kollha rċievew doži għoljin ta' kortikosteroidi, u 3 mill-4 pazjenti rċievew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf f' żewġ pazjenti. Kien hemm titjib fi 3 pazjenti.

Raxx medjat mis-sistema immunitarja

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab (n=2280), seħhew raxx jew dermatite medjati mis-sistema immunitarja (inkluż pemfigojd) f' 112-il (4.9 %) pazjent, inkluż Grad 3 fi 17-il (0.7 %) pazjent. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 35 jum (medda: 1 - 778 jum). Il-pazjenti kollha rċievew kortikosteroidi sistemici, u 57 mill-102 pazjenti rċievew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf f' 10 pazjenti. Riżoluzzjoni seħhet f' 65 pazjent.

Fil-grupp tal-HCC (n = 462), seħhew raxx jew dermatite medjati mis-sistema immunitarja (inkluż pemfigojd) f' 26 (5.6 %) pazjent, inkluż ta' Grad 3 f' 9 (1.9 %) pazjenti u ta' Grad 4 f' pazjent wieħed (0.2 %). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 25 jum (medda: 2-933 jum). Il-pazjenti kollha rċievew doži għoljin ta' kortikosteroidi u 14 mis-26 pazjent irċievew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wieħed irċieva immunosuppressanti oħra. It-trattament twaqqaf fi 3 pazjenti. Kien hemm titjib fi 19-il pazjent.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab (n=2280), seħhew reazzjonijiet relatati mal-infużjoni f' 45 (2.0 %) pazjent, inkluż Grad 3 f' 2 (< 0.1 %) pazjenti. Ma kien hemm l-ebda avveniment ta' Grad 4 jew 5.

Anormalitajiet tal-laboratorju

F'pazjenti ttrattati b'tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu fl-istudju POSEIDON (n=330), il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 6.2 % għal zieda fl-alanine aminotransferase, 5.2 % għal zieda fl- aspartate aminotransferase, 4.0 % għal zieda fil-kreatinina fid-demem, 9.4 % għal zieda fl- amylase u 13.6 % għal zieda fil-lipase. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet \leq ULN għal $>$ ULN kien ta' 24.8 % u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet \geq LLN għal $<$ LLN kien ta' 32.9 %.

Immunogeniċità

Bħal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal ta' immunogeniċità. L-immunogeniċità ta' tremelimumab hija bbażata fuq *data* miġbura f'2075 pazjent li ġew ittrattati bi tremelimumab 75 mg jew 1 mg/kg u li jistgħu jiġu evalwati għall-preżenza ta' antikorpi kontra l-medicina (ADAs). Mitejn tnejn u ħamsin pazjent (12.1 %) irriżultaw pożittivi għall-ADAs li joħorġu fit-trattament. Ġew identifikati antikorpi newtralizzanti kontra tremelimumab f'10.0 % (208/2075) tal-pazjenti. Il-preżenza tal-ADAs ma kellhiex impatt fuq il-farmakokinetika ta' tremelimumab, u ma kien hemm l-ebda effett evidenti fuq is-sigurtà.

Fl-istudju HIMALAYA, mill-182 pazjent li kienu ttrattati bi tremelimumab 300 mg bħala doża waħda flimkien ma' durvalumab u li setgħu jiġu evalwati għall-preżenza ta' ADAs kontra tremelimumab, 20 (11.0 %) pazjent irriżultaw pożittivi għall-ADAs li joħorġu fit-trattament. Ġew identifikati antikorpi newtralizzanti kontra tremelimumab f'4.4 % (8/182) tal-pazjenti. Il-preżenza tal-ADAs ma kellhiex effett apparenti fuq il-farmakokinetika jew is-sigurtà.

Fl-istudju POSEIDON, mill-278 pazjent li ġew ittrattati b'tremelimumab 75 mg flimkien ma' durvalumab 1 500 mg kull 3 ġimgħat u kimoterapija bbażata fuq il-platinu u li kienu evalwabbli għall-preżenza ta' ADAs, 38 (13.7 %) pazjent ittestjaw pożittivi għal ADA li rriżultaw mit-trattament. Ġew identifikati antikorpi newtralizzanti kontra tremelimumab f'11.2 % (31/278) tal-pazjenti. Il-preżenza ta' ADAs ma kellhiex effett apparenti fuq il-farmakokinetika jew is-sigurtà.

Anzjani

Id-*data* minn pazjenti HCC ta' età ta' 75 sena jew akbar hija limitata.

Fl-istudju POSEIDON f'pazjenti ttrattati b'tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu, ġew irrapportati xi differenzi fis-sigurtà bejn pazjenti anzjani (\geq 65 sena) u pazjenti iżgħar fl-età. Id-*data* dwar is-sigurtà minn pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar hija limitata għal total ta' 74 pazjent. Kien hemm frekwenza oghla ta' reazzjonijiet avversi serji u twaqqif ta' kwalunkwe trattament ta' studju minħabba reazzjonijiet avversi f'35 pazjent li għandhom 75 sena jew aktar ittrattati b'tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu (45.7 % u 28.6 %, rispettivament) b'rabta ma' 39 pazjent li għandhom 75 sena jew aktar li rċiew kimoterapija bbażata fuq il-platinu biss (35.9 % u 20.5 %, rispettivament).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva bi tremelimumab. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq minnufih.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antikorpi monoklonali oħra u konjugati tal-mediċini tal-antikorpi.
Kodiċi ATC: L01FX20

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Antigene assoċjati mal-limfoċiti T ċitotossika (CTLA-4) huwa primarjament espress fuq is-superfiċje tal-limfoċiti T. L-interazzjoni tas-CTLA-4 mal-ligandi tiegħu, CD80 u CD86, tillimita l-attivazzjoni taċ-ċelloli T effetturi, permezz ta' għadd ta' mekkaniżmi potenzjali, iżda primarjament billi tillimita s-sinjalar kostimulatorju permezz ta' CD28.

Tremelimumab huwa antikorp IgG2 selettiv u kompletament uman li jimblokka l-interazzjoni tas-CTLA-4 ma' CD80 u CD86, u b'hekk itejjeb l-attivazzjoni u l-proliferazzjoni taċ-ċelloli-T, li jirriżulta f'diversità akbar taċ-ċelloli T u f'attività mtejba kontra t-tumuri.

Il-kombinazzjoni ta' tremelimumab, inibitur ta' CTLA-4 u durvalumab, inibitur tal-PD-L1 tirriżulta f'risponsi mtejba kontra t-tumur f'kanċer metastatiku tal-pulmun mhux taċ-ċelluli zgħar u karċinoma epatoċellulari.

Effikaċja klinika

HCC - Studju HIMALAYA

L-effikaċja ta' IMJUDO 300 mg bħala doża waħda flimkien ma' durvalumab giet evalwata fl-Istudju HIMALAYA, studju randomizzat, bi prova miftuħa u multiċentriku f'pazjenti b'uHCC ikkonfermat li ma rċevewx trattament sistemiku minn qabel għall-HCC. L-istudju kien jinkludi pazjenti b'Kanċer tal-Fwied Klinikum ta' Barċellona (BCLC) fl-Istadju C jew B (mhux eliġibbli għal terapija lokoreġjonali) u Puntegġ ta' Klassi A ta' Child-Pugh.

L-istudju eskluda lill-pazjenti b'metastazi fil-moħħ jew bi storja ta' metastazi fil-moħħ, koinfezzjoni virali tal-epatite B u tal-epatite Ċ; fsada gastrointestinali (GI) attiva jew dokumentata minn qabel fi żmien 12-il xahar; axxite li tirrikjedi intervent mhux farmakoloġiku fi żmien 6 xhur; enċefalopatija epatika fi żmien 12-il xahar qabel il-bidu tat-trattament; disturbi awtoimmuni jew infjammatorji attivi jew dokumentati minn qabel.

Ġew inkluzi pazjenti b'varie esofagali minbarra dawk bi fsada gastrointestinali attiva jew dokumentata minn qabel fi żmien 12-il xahar qabel id-dhul fl-istudju.

Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata permezz ta' invażjoni makrovaskulari (MVI) (iva jew le), l-etjoloġija tal-mard tal-fwied (virus tal-epatite B ikkonfermat jew virus tal-epatite Ċ ikkonfermat jew oħrajn) u l-istatus ta' prestazzjoni tal-ECOG (0 jew 1). L-istudju HIMALAYA għażel b'mod każwali 1171 pazjent 1:1:1 biex jirċievu:

- Durvalumab 1500 mg kull 4 ġimgħat
- IMJUDO 300 mg bħala doża waħda + durvalumab 1500 mg; segwita minn durvalumab 1500 mg kull 4 ġimgħat
- Sorafenib 400 mg darbtejn kuljum

Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 8 ġimghat għall-ewwel 12-il xahar u mbagħad kull 12-il ġimgha minn hemm 'il quddiem. Saru valutazzjonijiet tas-sopravivenza kull xahar għall-ewwel 3 xhur wara t-twaqqif tat-trattament u mbagħad kull xahrejn.

Il-punt finali primarju kien is-Sopravivenza Globali (OS) għat-tqabbil ta' IMJUDO 300 mg bħala pinnola waħda flimkien ma' durvalumab vs. sorafenib. Il-punti ta' tmiem sekondarji kienu jinkludu s-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS), ir-Rata ta' Rispons Ogġettiv Ivvalutata mill-Investigatur (RTTR) u t-Tul tar-Rispons (DoR) skont RECIST v1.1.

Id-demografija u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu bbilancjati sew bejn il-fergħat tal-istudju. Id-demografija fil-linja bażi tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienet kif ġej: irġiel (83.7 %), età ta' < 65 sena (50.4 %) Bojod (44.6 %), Asjatiċi (50.7 %), Suwed jew Afrikani Amerikani (1.7 %), Razza ohra (2.3 %), ECOG PS 0 (62.6 %); punteġġ tal-Klassi A ta' Child-Pugh (99.5 %), invażjoni makrovaskulari (25.2 %), firxa ekstraepatika (53.4 %), AFP fil-linja bażi ta' < 400 ng/mL (63.7 %), AFP fil-linja bażi ta' ≥ 400 ng/mL (34.5 %), etjoloġija virali; epatite B (30.6 %), epatite Ċ (27.2 %), mhux infettata (42.2 %), data evalwabbli tal-PD-L1 (86.3%), PD-L1 Pożittivita taż-żona tat-tumur (TAP) ≥ 1 % (38.9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48.3 %) [assaġġ ta' Ventana PD-L1 (SP263)].

Ir-riżultati huma pprezentati fit-Tabella 4 u fl-Illustrazzjoni 1.

Tabella 4. Riżultati tal-effikaċja għall-istudju HIMALAYA għal IMJUDO ta' 300 mg flimkien ma' durvalumab vs. Sorafenib

	IMJUDO ta' 300 mg + durvalumab (n= 393)	Sorafenib (n= 389)
Tul ta' segwitu		
Segwitu medjan (xhur) ^a	33.2	32.2
OS		
Numru ta' mwiet (%)	262 (66.7)	293 (75.3)
OS medjana (xhur) (95 % CI)	16.4 (14.2, 19.6)	13.8 (12.3, 16.1)
HR (95 % CI)	0.78 (0.66, 0.92)	
valur-p ^b	0.0035	
PFS		
Għadd ta' avvenimenti (%)	335 (85.2)	327 (84.1)
PFS medjana (xhur) (95 % CI)	3.78 (3.68, 5.32)	4.07 (3.75, 5.49)
HR (95 % CI)	0.90 (0.77, 1.05)	
ORR		
ORR n (%)^c	79 (20.1)	20 (5.1)
Rispons Shih n (%)	12 (3.1)	0
Rispons Parzjali n (%)	67 (17.0)	20 (5.1)
DoR		
DoR medjana (xhur)	22.3	18.4

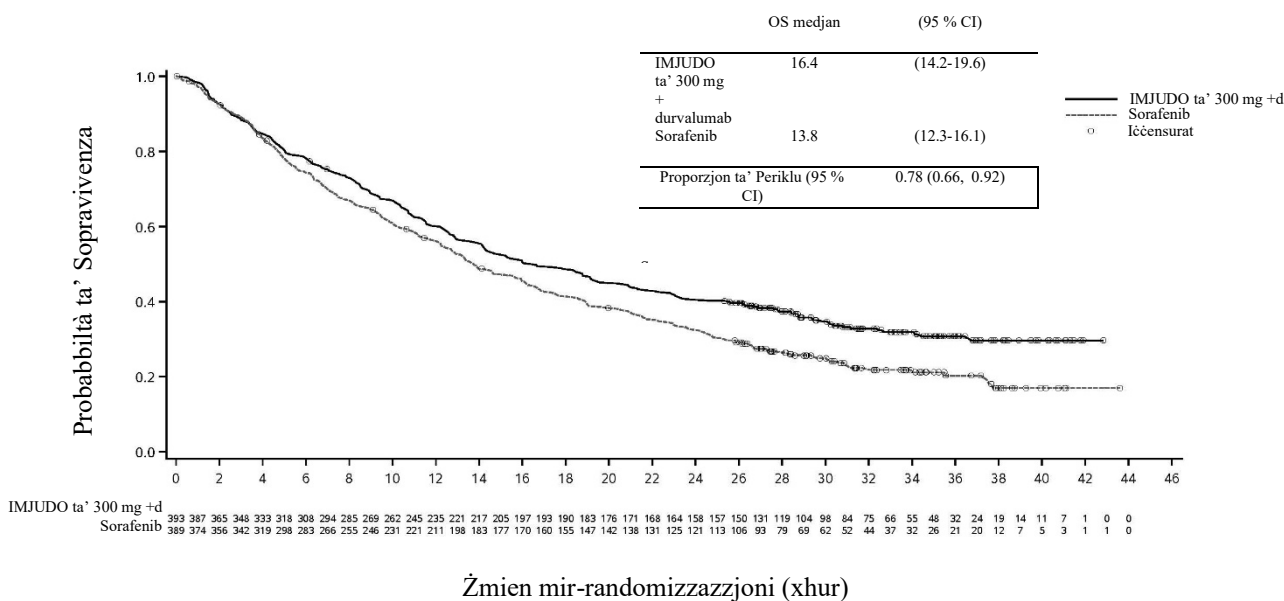
^aIkkalkulat bl-użu tat-teknika Kaplan-Meier b'lura (bl-indikatur taċ-ċensura maqlub).

^b Abbażi tal-funzjoni "Lan-DeMets alpha spending" b'limiti tat-tip O'Brien Fleming u l-għadd effettiv ta' avvenimenti osservati, il-limitu għad-dikjarazzjoni ta' sinifikat statistiku għal IMJUDO 300 mg + durvalumab vs. Sorafenib kien ta' 0.0398 (Lan^oand^oDeMets 1983).

^c Rispons shih ikkonfermat.

CI=Intervall ta' Kunfidenza

Illustrazzjoni 1. Kurva ta' OS ta' Kaplan-Meier



NSCLC – studju POSEIDON

POSEIDON kien studju mfassal biex jevalwa l-effikaċja ta' durvalumab bi jew mingħajr IMJUDO flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu. POSEIDON kien studju randomizzat, open-label, multicentru f' 1,013-il pazjent b'NSCLC metastatiku bl-ebda mutazzjoni sensitizzanti tar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali (*epidermal growth factor receptor* - EGFR) jew aberrazzjonijiet tat-tumur ġenomiċi tal-kinażi tal-limfoma anaplastika (*anaplastic lymphoma kinase* - ALK). Pazjenti b'NSCLC metastatiku ddokumentat istoloġikament jew ċitoloġikament kienu eliġibbli għar-registrazzjoni. Il-pazjenti ma kellhom l-ebda kimoterapija jew xi terapija sistemika oħra minn qabel għall-NSCLC metastatiku. Qabel ir-randomizzazzjoni, ġie kkonfermat l-istatus PD-L1 tat-tumur tal-pazjenti permezz tal-*assay* VENTANA PD-L1 (SP263). Il-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (*World Health Organization* - WHO)/tal-Grupp tal-Onkoloġija Kooperattiv tal-Lvant (*Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG) ta' 0 jew 1 mar-registrazzjoni.

L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew dokumentat qabel; metastazi fil-moħħ attivi u/jew mhux trattati; storja medika ta' immunodeficijenza; għoti ta' immunosoppressjoni sistemika fi żmien 14-il jum qabel il-bidu ta' IMJUDO jew durvalumab, għajr doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici; tuberkulozi attiva jew infezzjoni tal-epatite B jew C jew HIV; jew pazjenti li jirċievu vaċċin haġ attenwat fi żmien 30 jum qabel jew wara l-bidu ta' IMJUDO u/jew durvalumab (ara sezzjoni 4.4).

Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata skont l-espressjoni PD-L1 taċ-ċelluli tat-tumur (*tumour cells* - TC) (TC ≥ 50 % kontra TC < 50 %), l-istadju tal-marda (Stadju IVA kontra Stadju IVB, skont it-tmien edizzjoni tal-Kumitat Kongunt Amerikan dwar il-Kanċer), u l-istoloġija (mhux skwamuż kontra skwamuż).

Il-pazjenti ġew randomizzati 1:1:1 biex jirċievu:

- Fergħa 1: IMJUDO 75 mg ma' durvalumab 1 500 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimghat għal 4 ċikli, segwiti minn durvalumab 1 500 mg kull 4 ġimghat bħala monoterapija. Inghatat il-hames doża ta' IMJUDO 75 mg f' Ġimgha 16 flimkien mas-6 doża ta' durvalumab.
- Fergħa 2: Durvalumab 1 500 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimghat għal 4 ċikli, segwiti minn durvalumab 1 500 mg kull 4 ġimghat bħala monoterapija.
- Fergħa 3: Kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimghat għal 4 ċikli. Il-pazjenti setgħu jirċievu 2 ċikli addizzjonali (total ta' 6 ċikli wara r-randomizzazzjoni), kif indikat klinikament, fid-diskrezzjoni tal-Investigatur.

Il-pazjenti rċivew wiehed mir-regimens li ġejjin ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu:

- NSCLC mhux skwamuż
 - Pemetrexed 500 mg/m² ma' carboplatin AUC 5-6 jew cisplatin 75 mg/m² kull 3 ġimgħat. Sakemm ma jkunx kontraindikatur, seta' jingħata manteniment b'pemetrexed.
- NSCLC skwamuż
 - Gemcitabine 1 000 jew 1 250 mg/m² f'Jiem 1 u 8 ma' cisplatin 75 mg/m² jew carboplatin AUC 5-6 f'Jum 1 kull 3 ġimgħat.
- NSCLC Skwamuż jew mhux skwamuż
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² f'Jiem 1, 8, u 15 ma' carboplatin AUC 5-6 f'Jum 1 kull 3 ġimgħat.

IMJUDO ingħata sa massimu ta' 5 doži sakemm ma kienx hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Durvalumab u terapija ta' manteniment b'pemetrexed ibbażata fuq l-istologija (meta applikabbli) tkomplew sakemm seħhet progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru f'Ġimgħa 6 u Ġimgħa 12 mid-data tar-randomizzazzjoni, imbagħad kull 8 ġimgħat sa progressjoni tal-marda oġġettiva kkonfermata. Il-valutazzjonijiet tas-sopravivenza saru kull xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament.

Il-punti tat-tmiem primarji doppji tal-istudju kienu s-sopravivenza mingħajr progressjoni (*progression free survival* - PFS) u s-sopravivenza globali (*overall survival* - OS) għal durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu (Fergħa 2) kontra kimoterapija bbażata fuq il-platinu waħidha (Fergħa 3). Il-punti tat-tmiem sekondarji kruċjali tal-istudju kienu l-PFS u l-OS għal IMJUDO + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu (Fergħa 1) u kimoterapija bbażata fuq il-platinu waħidha (Fergħa 3). Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu jinkludu r-rata ta' rispons oġġettiv (*objective response rate* - ORR) u t-tul ta' rispons (*duration of response* - DoR). Il-PFS, l-ORR u d-DoR ġew ivvalutati permezz tar-Analiżi Ċentrali Indipendenti Blinded (*Blinded Independent Central Review* - BICR) skont RECIST v1.1

Id-demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda tal-linja baži kienu bbilanċjati sew bejn il-fergħat ta' studju. Id-demografiċi tal-linja baži tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu kif ġej: irġiel (76.0 %), età ta' ≥ 65 sena (47.1 %), età ta' ≥ 75 sena (11.3 %) età medjana ta' 64 sena (medda: 27 sa 87 sena), Bojod (55.9 %), Asjatiċi (34.6 %), Suwed jew Afrikani Amerikani (2.0 %), oħrajn (7.6 %), mhux Ispaniċi jew Latini (84.2 %), ipejjeper bħalissa jew kien ipejjeper fil-passat (78.0 %), PS ta' WHO/ECOG 0 (33.4 %), PS ta' WHO/ECOG 1 (66.5 %). Il-karatteristiċi tal-marda kienu kif ġej: Stadju IVA (50.0 %), Stadju IVB (49.6 %), sottogruppi istologjiċi ta' skwamuża (36.9 %), mhux skwamuża (62.9 %), metastazi fil-moħħ (10.5 %), espressjoni PD-L1 TC ≥ 50 % (28.8 %), espressjoni PD-L1 TC < 50 % (71.1 %).

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS b'IMJUDO + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu (Fergħa 1) kontra l-kimoterapija bbażata fuq il-platinu waħidha (Fergħa 3). IMJUDO + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS kontra l-kimoterapija bbażata fuq il-platinu waħidha. Ir-riżultati huma miġbura fil-qosor hawn taħt.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja għall-istudju POSEIDON

	Fergħa 1: IMJUDO+durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu (n=338)	Fergħa 3: Kimoterapija bbażata fuq il-platinu (n=337)
OS^a		
Numru ta' mwiet (%)	251 (74.3)	285 (84.6)
OS medjana (xhur) (95 % CI)	14.0 (11.7, 16.1)	11.7 (10.5, 13.1)
HR (95 % CI) ^b	0.77 (0.650, 0.916)	
Valur p ^c	0.00304	

PFS^a		
Numru ta' avvenimenti (%)	238 (70.4)	258 (76.6)
PFS medjana (xhur) (95 % CI)	6.2 (5.0, 6.5)	4.8 (4.6, 5.8)
HR (95 % CI) ^b	0.72 (0.600, 0.860)	
Valur p ^c	0.00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38.8)	81 (24.4)
Rispons Shiħ n (%)	2 (0.6)	0
Rispons Parzjali n (%)	128 (38.2)	81 (24.4)
DoR medjana (xhur) (95 % CI)^{d,e}	9.5 (7.2, NR)	5.1 (4.4, 6.0)

^a Analizi tal-PFS fil-ġurnata li waqfet tingabar id-*data*- tal-24 ta' Lulju 2019 (segwitu medjan ta' 10,15 xhur). Analizi tal-OS fil-ġurnata li waqfet tingabar id-*data* tat-12 ta' Marzu 2021 (segwitu medjan ta' 34,86 xhur). Il-konfini għad-dikjarazzjoni tal-effikaċja (Fergħa 1 kontra Fergħa 3: PFS 0.00735, OS 0.00797; miż-2 naħat) ġew iddeterminati minn funzjoni ta' nfiq alfa ta' Lan-DeMets li tqarreb lejn l-approċċ ta' O'Brien Fleming. Il-PFS ġiet ivvalutata mill-BICR skont RECIST v1.1.

^b HR huma derivati permezz ta' mudell tal-pH Cox stratifikat skont il-PD-L1, l-istologija u l-istadju tal-marda.

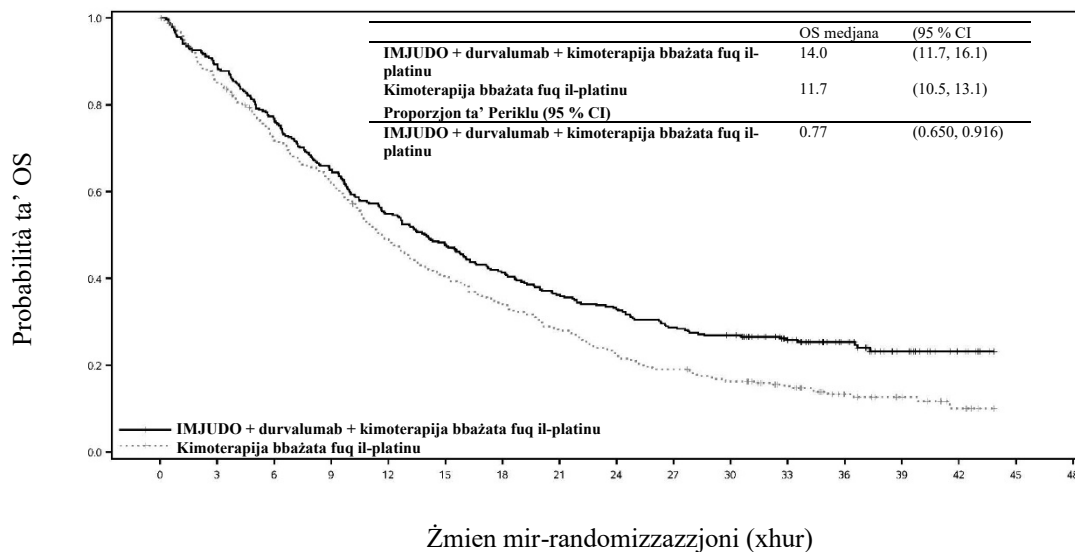
^c Valur p miż-2 naħat ibbażat fuq test log-rank stratifikat skont il-PD-L1, l-istologija u l-istadju tal-marda.

^d Rispons Ogġettiv Ikkonfermat.

^e Analizi post-hoc.

NR (*Not Reached*)=Ma Ntlaħaqx, CI (*Confidence Interval*)=Intervall ta' Kunfidenza

Figura 2. Kurva Kaplan-Meier tal-OS

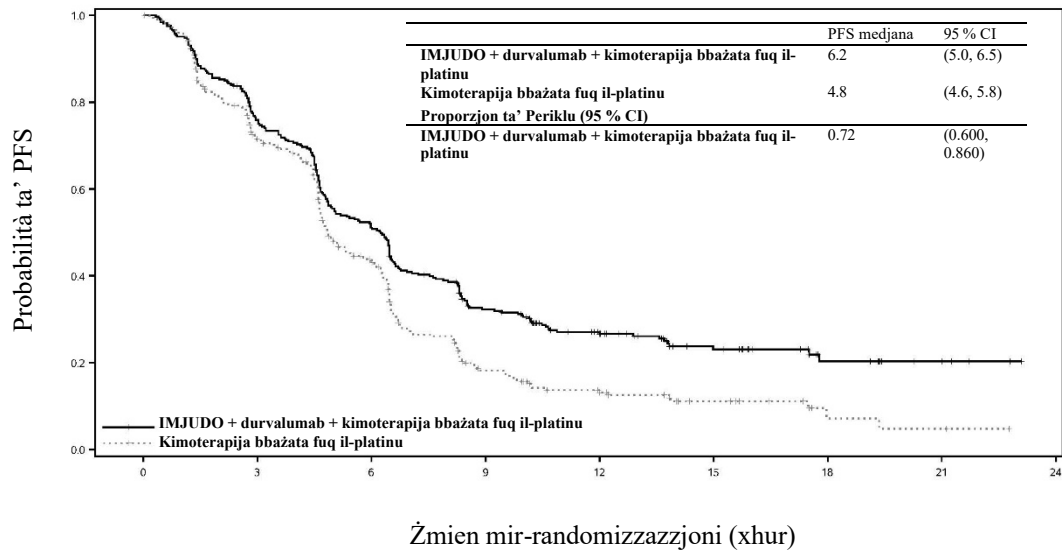


Numru ta' pazjenti f'riskju

Xahar

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Kimoterapija bbażata fuq il-platinu	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

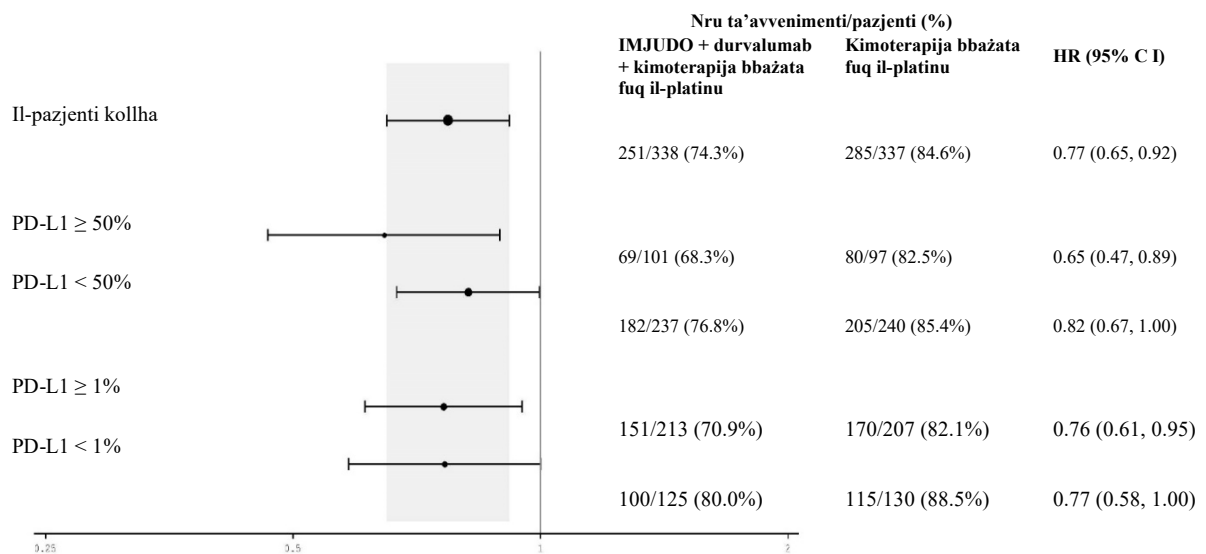
Figura 3. Kurva Kaplan-Meier tal-PFS



Numru ta' pazjenti f'riskju									
Xahar	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Kimoterapija bbażata fuq il-platinu	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Il-Figura 4 tiġbor fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja tal-OS skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur f'analizzijiet tas-sottogruppi speċifikati minn qabel.

Figura 4. Plott ta' Forest tal-OS skont l-espressjoni PD-L1 għal IMJUDO + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra kimoterapija bbażata fuq il-platinu



Popolazzjoni anzjana

Total ta' 75 pazjent li għandhom ≥ 75 sena ġew irreġistrati fil-fergħat ta' IMJUDO flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu (n=35) u ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu biss (n=40) tal-istudju POSEIDON. Għet osservata HR esploratorja ta' 1.05 (95% CI: 0.64, 1.71) għall-OS għal IMJUDO flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra kimoterapija bbażata fuq il-platinu fi hdan dan is-sottogrupp tal-istudju. Minhabba n-natura esploratorja ta' din l-analiżi tas-sottogrupp ma tista' tinstilet l-ebda konklużjoni definittiva, iżda hija ssuġġerita kawtela meta jitqies dan il-kors għall-pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMJUDO flimkien ma' durvalumab fi tfal u f'adoloxxenti ta' inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. L-istudju D419EC00001 kien studju ta' sejba tad-doża u ta' espansjoni tad-doża b'diversi ċentri, open-label biex jevalwa s-sigurtà, l-effikaċja preliminari u l-farmakokinetiċi ta' IMJUDO flimkien ma' durvalumab segwit b'monoterapija ta' IMJUDO, f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi malinni avvanzati (hlief tumuri tas-sistema nervuża ċentrali primarja) li kellhom progressjoni tal-marda u li għalihom ma jeżisti l-ebda trattament standard ta' kura. L-istudju rreġistra 50 pazjent pedjatriku b'medda ta' età minn sena sa 17-il sena b'kategoriji ta' tumuri primarji: newroblastoma, tumor solidu u sarkoma. Il-pazjenti rċevew jew IMJUDO 1 mg/kg flimkien ma' durvalumab 20 mg/kg jew durvalumab 30 mg/kg kull 4 ġimġhat għal 4 ċikli, segwit minn durvalumab bhala monoterapija kull 4 ġimġhat. Fil-fażi tas-sejba tad-doża, it-terapija ta' kombinazzjoni ta' IMJUDO u durvalumab kienet preċeduta minn ċiklu wiehed ta' monoterapija ta' durvalumab; madankollu 8 pazjenti f'din il-fażi waqqfu t-trattament qabel ma rċevew IMJUDO. Għalhekk, mill-50 pazjent irreġistrati fl-istudju, 42 irċevew IMJUDO f'kombinazzjoni ma' durvalumab u 8 irċevew durvalumab biss. Fil-fażi ta' espansjoni tad-doża, għet irrapportata ORR ta' 5.0% (1/20 pazjent) fis-sett ta' analiżi ta' rispons evalwabbli. L-ebda sinjal ta' sigurtà ġdid ma ġie osservat fir-rigward tal-profilu ta' sigurtà magħrufa ta' IMJUDO u durvalumab fl-adulti. Ara s-sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar użu pedjatriku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK) ta' tremelimumab għet ivvalutata għal tremelimumab bhala monoterapija, flimkien ma' durvalumab u flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

Il-PK ta' tremelimumab għet studjata f'pazjenti b'doži li jvarjaw minn 75 mg sa 750 mg jew 10 mg/kg mogħtija ġol-vina darba kull 4 jew 12-il ġimġha bhala monoterapija, jew f'doża waħda ta' 300 mg. L-esponiment tal-PK żdied proporzjonalment (PK lineari) f'doża ta' ≥ 75 mg. L-istat fiss inkiseb wara madwar 12-il ġimġha. Abbażi ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni li kienet tinkludi pazjenti (n = 1605) li rċevew trattament b'monoterapija bi tremelimumab jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra fil-medda tad-doża ta' ≥ 75 mg (jew 1 mg/kg) kull 3 jew 4 ġimġhat, it-tneħħija (CL) ta' tremelimumab u l-volum tad-distribuzzjoni (VD) kienu 0.309 l/jum u 6.33 l/jum, rispettivament. In-nofs haġja terminali kienet ta' madwar 14.2 jum. Il-passaġġi ta' eliminazzjoni primarji ta' tremelimumab huma l-kataboliżmu tal-proteini mis-sistema retikuloendoteljali jew dispożizzjoni medjata mit-targit.

Popolazzjonijiet speċjali

L-età (18–87 sena), il-piż tal-ġisem (34–149 kg), is-sess, status pożittiv għall-antikorpi kontra l-mediċina (ADA), il-livelli ta' albumina, il-livelli ta' LDH, il-livelli ta' kreatina, it-tip ta' tumor, ir-razza jew l-istatus tal-ECOG/WHO ma kellhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' tremelimumab.

Indeboliment tal-kliewi

Indeboliment hafif (tneħħija tal-kreatina (CrCL) minn 60 sa 89 mL/min) u moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatina (CrCL) minn 30 sa 59 mL/min) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' tremelimumab. L-effett ta' indeboliment sever tal-kliewi (CrCL minn 15 sa 29 mL/min) fuq il-PK ta' tremelimumab mhux magħruf; il-htieġa potenzjali ta' aġġustament fid-doża ma tistax tiġi

ddeterminata. Madankollu, minhabba li l-antikorpi monoklonali IgG mhumiex eliminati primarjament permezz ta' mogħdijiet renali, bidla fil-funzjoni renali mhijiex mistennija li tinfluwenza l-esponiment ta' durvalumab.

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina \leq ULN u AST $>$ ULN jew bilirubina $>$ 1.0 sa $1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST) u indeboliment moderat tal-fwied (bilirubina $>$ 1.5 sa $3 \times$ ULN u kwalunkwe AST) ma kellhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' tremelimumab. L-effett ta' indeboliment sever tal-fwied (bilirubina $>$ $3.0 \times$ ULN u kwalunkwe AST) fuq il-PK ta' tremelimumab mhuwiex magħruf; il-ħtieġa potenzjali ta' aġġustament fid-doża ma tistax tiġi ddeterminata. Madankollu, peress li l-antikorpi monoklonali IgG ma jitnehħewx primarjament permezz ta' mogħdijiet tal-fwied, bidla fil-funzjoni tal-fwied mhijiex mistennija li tinfluwenza l-esponiment għal tremelimumab.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-PK ta' tremelimumab flimkien ma' durvalumab ġiet evalwata fi studju ta' 50 pazjent pedjatriku b' medda ta' età minn sena sa 17-il sena fl-istudju D419EC00001. Il-pazjenti rċewew tremelimumab 1 mg/kg jew f'kombinazzjoni ma' durvalumab 20 mg/kg jew f'kombinazzjoni ma' durvalumab 30 mg/kg kull 4 ġimghat għal 4 ċikli, segwit minn durvalumab bħala monoterapija kull 4 ġimghat. Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, l-espożizzjoni sistemika ta' tremelimumab f'pazjenti pedjatriki \geq 35 kg li rċewew tremelimumab 1 mg/kg kull 4 ġimghat kienet simili għall-espożizzjoni f'adulti li rċewew 1 mg/kg kull 4 ġimghat, filwaqt li f'pazjenti pedjatriki $<$ 35 kg, l-espożizzjoni kienet iktar baxxa meta mqabbla ma' dik fl-adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

It-tossikoloġija tal-annimali

Fl-istudju kroniku ta' 6 xhur fuq ix-xadini cynomolgus, it-trattament bi tremelimumab kien assoċjat ma' inċidenza relatata mad-doża f'dijarea u raxx tal-ġilda, qxur u feriti miftuħa persistenti, li kienu jillimitaw id-doża. Dawn is-sinjali kliniċi kienu assoċjati wkoll ma' nuqqas ta' aptit u tnaqqis fil-piż tal-ġisem u ma' nodi limfatiċi periferali minfuħa. Sejbiet istopatoloġiċi korrelati mas-sinjali kliniċi osservati kienu jinkludu infjammazzjoni kronika riversibbli fil-musrana u fil-kolon, infiltrazzjoni ta' ċelloli mononukleari fil-ġilda u iperplasia fit-tessuti tal-limfojdi.

Żieda dipendenti fuq id-doża fl-inċidenza u fis-severità ta' infiltrazzjoni taċ-ċelluli mononukleari bi jew mingħajr infjammazzjoni taċ-ċelluli mononukleari ġiet osservata fil-glandola tal-bżieq, frixa (aċinari), tirojde, paratirojde, adrenali, qalb, esofagu, ilsien, żona periportali tal-fwied, muskolu skeletali, prostata, utru, pitwitarja, għajn (konguntiva, muskoli extra okulari), u plexus tal-korojde tal-moħħ. Ma nstab l-ebda NOAEL f'dan l-istudju b'annimali kkurati bl-inqas doża ta' 5 mg/kg/ġimgha, madankollu d-doża intermedja ta' 15 mg/kg fil-ġimgha tqieset bħala l-ogħla doża tossika mhux b'mod sever (HNSTD). Din id-doża pprovdiet margini ta' sigurtà bbażat fuq l-espożizzjoni ta' 1.77-5.33 għal espożizzjoni klinika rilevanti bbażata fuq il-kors kliniku ta' dożaġġ ta' jew doża waħda ta' 300 mg jew 75 mg kull tliet ġimghat.

Karċinogeniċità u mutageniċità

Il-potenzjal karċinogeniku u ġenotossiku ta' tremelimumab ma ġiex evalwat.

Tossikoloġija riproduttiva

Infiltrazzjoni ta' ċelluli mononukleari fil-prostata u fl-utru kienet osservata fi studji ta' tossiċità ta' doži ripetuti. Peress li ma sarux studji dwar il-fertilità tal-annimali bi tremelimumab, ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-fertilità mhix magħrufa. Fi studji dwar ir-riproduzzjoni, l-għoti ta' tremelimumab

lil xadini cynomolgus tqal matul il-perjodu ta' organoġenesi ma' kienx assoċjat ma' tossiċità materna jew effetti fuq telf ta' tqala, piżijiet tal-fetu, jew anormalitajiet esterni, vixxerali, skeletriċi jew piżijiet ta' organi tal-fetu magħżula.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Trehalose dihydrate
Disodium edetate dihydrate
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompattibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

4 snin f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C.

Soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet sa 28 jum f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C u sa 48 siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) mill-hin tal-preparazzjoni.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni ppreparata għall-infużjoni għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-hinjiet u l-kundizzjonijiet tal-ħżin waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew 12-il siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25 °C), sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

In-nuqqas ta' tkabbir mikrobiku fis-soluzzjoni ppreparata għall-infużjoni ntwera sa 28 jum f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C u sa 48 siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) mill-hin tal-preparazzjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Hemm żewġ daqsijiet ta' pakketti ta' IMJUDO disponibbli:

- 1.25 mL (total ta' 25 mg ta' tremelimumab) konċentrat f'kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-lasktu u ssiġillat b'għatu tal-aluminju vjola li jinqala'. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed b'doża waħda.
- 15 mL (total ta' 300 mg ta' tremelimumab) konċentrat f'kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-lasktu u ssiġillat b'għatu tal-aluminju blu skur li jinqala'. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed b'doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġjar iehor

Preparazzjoni tas-soluzzjoni

IMJUDO jiġi bħala kunjett b'doża waħda u ma fih l-ebda preservattiv, trid tiġi osservata teknika assettika.

- Ezamina viżwalment il-prodott mediċinali għal materja partikolata u għal tibdil fil-kulur. IMJUDO huwa ċar sa ftiit opalexxenti, bla kulur sa ftiit fl-isfar. Armi l-kunjett jekk is-sospensjoni tkun imdardra, bidlet il-kulur jew jekk ikun fiha xi frak viżibbli. Thawwadx il-kunjett.
- Iġbed il-volum meħtieġ mill-kunjett(i) ta' IMJUDO u poġġih f'borża għal ġol-vini li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) ta' sodium chloride, jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL ta' glucose (5 %). Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taht fuq bil-mod. Il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 0.1 mg/mL u 10 mg/mL. Tiffriżax jew thawwad is-soluzzjoni.
- Oqgħod attent biex tiżgura l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata.
- Tergax iddaħħal mill-ġdid il-kunjett wara li toħroġ il-prodott mediċinali.
- Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jkun fadal fil-kunjett.

Għoti

- Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni ġol-vina fuq perjodu ta' 60 minuta permezz ta' linja għal ġol-vini li jkun fiha filtru in-line u sterili b'0.2 jew 0.22 micron li jehel b'livell baxx ta' proteini.
- Tagħtix prodotti mediċinali oħra fl-istess hin permezz tal-istess linja tal-infużjoni.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1713/001 kunjett 25 mg
EU/1/22/1713/002 kunjett 300 mg

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Frar 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397, Biberach An Der Riss
Il-Ġermanja

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju**

Qabel it-tnedija ta' IMJUDO f'kull Stat Membru, il-MAH se jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-midja tal-komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspekt ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti. Il-miżura addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju hija mmirata biex iżżid l-għarfien u tipprovdi informazzjoni dwar is-sintomi ta' reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità.

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn IMJUDO huwa kkummerċjalizzat, it-tobba kollha li huma mistennija li jużaw IMJUDO jkollhom aċċess għal/jiġu pprovduti b'dan li ġej biex jipprovdu lill-pazjenti tagħhom:

Karta tal-pazjent

Il-messaġġi ewlenin tal-Karta tal-Pazjent jinkludu:

- Twissija li jistgħu jseħhu reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità (f'termini sempliċi) u li jistgħu jkunu serji.
- Deskrizzjoni tas-sintomi ta' reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità.
- Tfakkira biex tikkuntattja fornitur professjonali tal-kura tas-saħħa immedjatament biex tiddiskuti sinjali u sintomi.
- Spazju għad-dettalji ta' kuntatt ta' min jippreskrivi.
- Tfakkira biex iġorr il-karta f'kull hin.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IMJUDO 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tremelimumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' konċentrat fih 20 mg ta' tremelimumab.
Kunnett wiehed ta' 1.25 mL ta' konċentrat fih 25 mg ta' tremelimumab.
Kunnett wiehed ta' 15 mL ta' konċentrat fih 300 mg ta' tremelimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, disodium edetate dihydrate, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

25 mg/1.25 mL

300 mg/15 mL

Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu ta' darba biss

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.
Taghmlux fil-friża.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1713/001 kunjett 25 mg
EU/1/22/1713/002 kunjett 300 mg

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

IMJUDO 20 mg/mL koncentrat sterili
tremelimumab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

25 mg/1.25 mL
300 mg/15 mL

6. OHRAJN

AstraZeneca

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

IMJUDO 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni tremelimumab

▼ Din il-medicina hija sogġetta għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Staqsi lill-ispizjar tiegħek jekk tkun trid aktar informazzjoni jew pariri.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu IMJUDO u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata IMJUDO
3. Kif tingħata IMJUDO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen IMJUDO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu IMJUDO u għalxiex jintuża

IMJUDO huwa medicina kontra l-kanċer. Fih is-sustanza attiva tremelimumab, li hija tip ta' medicina msejja *antikorp monoklonali*. Din il-medicina hija mfassla biex tirrikonoxxi sustanza fil-mira speċifika fil-ġisem. IMJUDO jaħdem billi jgħin lis-sistema immunitarja tiegħek tiġġieled il-kanċer tiegħek.

IMJUDO flimkien ma' durvalumab jintuża biex jittratta tip ta' kanċer tal-fwied, imsejjah karċinoma epatoċellulari (HCC) avanzata jew li ma jistax jitneħħa. Dan jintuża meta l-HCC tiegħek:

- ma jistax jitneħħa permezz ta' kirurgija (li ma jistax jitneħħa), u
- jista' jkun li nfirex fil-fwied tiegħek jew f'partijiet oħra tal-ġisem.

IMJUDO jintuża biex jittratta tip ta' kanċer tal-pulmun (kanċer tal-pulmun avanzat taċ-ċelluli li mhuwiex zgħar) fl-adulti. Dan se jintuża flimkien ma' medicini oħra kontra l-kanċer (durvalumab u kimoterapija).

Minhabba li IMJUDO se jingħata flimkien ma' medicini oħra kontra l-kanċer, huwa importanti li taqra wkoll il-fuljett ta' taghrif għal dawn il-medicini l-oħra. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-medicini, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata IMJUDO

M'għandekx tingħata IMJUDO

jekk inti allergiku għal tremelimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Kellew lit-tabib tiegħek jekk m'intix ċert.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellew lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata IMJUDO jekk:

- għandek marda awtoimmunitarja (marda li fiha s-sistema immunitarja tal-ġisem tattakka ċ-ċelloli tagħha stess)
- kellek trapjant ta' organu
- għandek problemi fil-pulmun jew fit-tehid tan-nifs
- għandek problemi fil-fwied.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata IMJUDO jekk xi wahda minn dawn tista' tapplika għalik.

Meta tinghata IMJUDO, jista' jkollok xi **effetti sekondarji serji**.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċini oħra li jipprevjenu kumplikazzjonijiet aktar severi u li jgħinu biex inaqqsu s-sintomi tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jipposponi d-doża li jmiss ta' IMJUDO jew iwaqqaf it-trattament tiegħek b'IMJUDO. **Kellem lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

- sogħla ġdida jew li qed tmur għall-agħar; qtugh ta' nifs; uġiġh fis-sider (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-**pulmun**)
- tħossok ma tiflaħx (dardir) jew qed tirremetti; tħossok inqas bil-ġuħ; uġiġh fuq in-naħa tal-lemin tal-istonku tiegħek; sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-ġhajnejn; hedla; awrina skura jew fsada jew titbengel aktar faċilment min-normal jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-**fwied**)
- dijarea jew aktar movimenti fl-imsaren mis-soltu; ippurgar iswed jew li jwaħħal bid-demm jew bil-mukus; uġiġh sever fl-istonku jew sensitività (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-**musrana**, jew tat-toqba fl-imsaren)
- rata mġhaġġla tal-qalb; għeja estrema; żieda fil-piż jew telf fil-piż; sturdament jew hass hażin; telf ta' xagħar; sensazzjoni ta' kesħa; stitikezza; uġiġh ta' ras li ma titlaqx jew uġiġh ta' ras mhux tas-soltu (jista' jkun sinjali ta' **glandoli** infjammati, speċjalment it-tirojde, l-adrenali, it-pitwitarja jew il-frixa)
- tħossok aktar bil-ġuħ jew bil-ġhatx mis-soltu; tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss mis-soltu; livell għoli ta' zokkor fid-demm; nifs mġhaġġel u fil-fond; konfużjoni; riħa helwa fin-nifs tiegħek; toġhma helwa jew metallika f'halqek jew riħa differenti fl-awrina jew fl-għaraq tiegħek (jistgħu jkunu sinjali ta' **dijabete**)
- tnaqqis fl-ammont ta' awrina li tgħaddi (jista' jkun sinjal ta' infjammazzjoni tal-**kliewi**)
- raxx; ħakk; infafet fil-ġilda jew ulċeri fil-halq jew fuq ucuħ umdi oħra (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-**ġilda**)
- uġiġh fis-sider; qtugh ta' nifs; taħbit tal-qalb irregolari (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni fil-**muskoli tal-qalb**)
- uġiġh jew dgħufija fil-muskoli jew għeja rapida tal-muskoli (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni jew problemi oħra tal-**muskoli**)
- dehriet ta' bard jew roġħda, ħakk jew raxx, fwawar, qtugh ta' nifs jew tisfir, sturdament jew deni (jistgħu jkunu sinjali ta' **reazzjonijiet relatati mal-infużjoni**)
- puplesiji; ebusija tal-ghonq; uġiġh ta' ras; deni, kesħa; rimetter; sensitività tal-ġhajnejn għad-dawl; konfużjoni u nġhas (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-**moħħ** jew tal-membrana madwar il-moħħ u s-**sinsla tad-dahar**)
- uġiġh; dgħufija u paralizi fl-idejn, fis-saqajn jew fid-dirġajjn (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tan-**nervituri**, sindromu ta' Guillain-Barré)
- infjammazzjoni tal-ġogi, nefħa, u/jew għebusija (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-**ġogi**), artrite medjata mill-immunità);
- ħmura tal-ġhajnejn, uġiġh fl-ġhajnejn, sensitività għad-dawl, u/jew tibdil fil-vista (jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni tal-**ġhajnejn**, uveite);
- fsada (mill-immieħer jew mill-ħanek) u/jew tbengil (jistgħu jkunu sinjali ta' **għadd baxx ta' pjastrini tad-demm**).

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi elenkati hawn fuq.

Tfal u adolexxenti

IMJUDO ma ghandux jinghata lil tfal u lil adolexxenti li ghandhom inqas minn 18-il sena minhabba li ma giex studjat f' dawn il-pazjenti.

Medicini oħra u IMJUDO

Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra. Dan jinkludi medicini erbali u medicini miksuba mingħajr riċetta.

Tqala u fertilità

Din il-medicina **mhijiex rakkomandata waqt it-tqala**. Ghid lit-tabib tieghek jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, ghandek tuża kontraċettiv effettiv waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'IMJUDO u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża tieghek.

Treddigh

Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tredda'. Mhux magħruf jekk IMJUDO jgħaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem. Tista' tinghata parir biex ma treddax matul it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża tieghek.

Sewqan u thaddim ta' magni

IMJUDO x'aktarx ma jaffettwax il-kapaċità ta' sewqan jew ta' uzu tal-magni tieghek. Madankollu, jekk ghandek effetti sekondarji li jaffettwaw il-kapaċità tieghek li tikkonċentra u tirreagixxi, oqgħod attent meta ssuq jew thaddem magni.

IMJUDO ghandu kontenut baxx ta' sodium

IMJUDO fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment hieles mis-sodium.

3. Kif tinghata IMJUDO

IMJUDO se jinghata lilek fi sptar jew klinika taħt is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza. It-tabib tieghek se jtik IMJUDO bhala drip fil-vina tieghek (infużjoni) li jdum madwar siegħa.

Dan jinghata flimkien ma' durvalumab għall-kanċer tal-fwied.

Id-doża rakkomandata

- Jekk tiżen 40 kg jew aktar, id-doża hija ta' 300 mg bhala doża waħda ta' darba.
- Jekk tiżen inqas minn 40 kg, id-doża se tkun ta' 4 mg għal kull kg tal-piż tal-gisem tieghek.

Meta IMJUDO jinghata flimkien ma' durvalumab għall-kanċer tal-fwied tieghek, l-ewwel tinghata IMJUDO, imbagħad durvalumab.

Dan jinghata flimkien ma' durvalumab u kimoterapija għall-kanċer tal-pulmun.

Id-doża rakkomandata:

- Jekk tiżen 34 kg jew aktar, id-doża hija ta' 75 mg kull 3 ġimgħat
- Jekk tiżen inqas minn 34 kg, id-doża se tkun ta' 1 mg għal kull kg tal-piż tal-gisem tieghek kull 3 ġimgħat

Normalment ikollok total ta' 5 dozi ta' IMJUDO. L-ewwel 4 dozi jinghataw fil-ġimgħa 1, 4, 7 u 10. Normalment, il-hames doża mbagħad tinghata 6 ġimgħat wara, f' ġimgħa 16. It-tabib tieghek se jiddeċiedi eżattament kemm ghandek bzonn trattamenti.

Meta IMJUDO jinghata flimkien ma' durvalumab u kimoterapija, l-ewwel se tinghata IMJUDO mbagħad durvalumab u wara l-kimoterapija.

Jekk titlef appuntament

Huwa importanti hafna li ma titlifx doża ta' din il-medicina. Jekk titlef appuntament, **ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih** biex isiblek appuntament iehor.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar it-trattament tieghek, staqsi lit-tabib tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta tinghata IMJUDO, jista' jkollok xi effetti sekondarji serji. **Ara sezzjoni 2** għal lista dettaljata ta' dawn.

Kellem lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin li ġew irrapportati fi studju kliniku b'pazjenti li kienu qed jirċievu IMJUDO flimkien ma' durvalumab.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrapportati fi provi kliniċi f'pazjenti li kienu qed jieħdu IMJUDO flimkien ma' durvalumab:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed li tista' tikkawża gheja jew zieda fil-piż
- sogħla
- dijarea
- uġiġh fl-istonku
- testijiet anormali tal-fwied (zieda fl-aspartate aminotransferase; zieda fl-alanine aminotransferase)
- raxx tal-ġilda
- ħakk
- deni
- nefha fir-riglejn (edema periferali)

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni tal-apparat respiratorju ta' fuq
- infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja)
- marda simili għall-influwenza
- infezzjonijiet tat-tessut l-artab tas-sniien u tal-ħalq
- glandola tat-tirojde attiva żżejjed li tista' tikkawża rata ta' taħbit tal-qalb mgħaġġla jew telf ta' piż
- infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde (tirojdite)
- tnaqqis fit-tnixxija tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali u dan jista' jikkawża gheja
- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- testijiet anormali tal-funzjoni tal-frixa
- infjammazzjoni tal-imsaren jew tal-intestini (kolite)
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- infjammazzjoni tal-ġilda
- għaraq matul il-lejl
- uġiġh fil-muskoli (mijaġġija)
- test tal-funzjoni anormali tal-kliewi (zieda tal-kreatinina fid-demmm)
- uġiġh meta tgħaddi l-awrina (diżurja)
- reazzjoni għall-infużjoni tal-medicina li tista' tikkawża deni jew fwawar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- infezzjoni fungali fil-ħalq
- glandola pitwitarja mhux attiva, infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja
- kundizzjoni li fiha l-muskoli jsiru dgħajfa u jkun hemm għeja rapida tal-muskoli (myasthenia gravis)
- infjammazzjoni tal-membrana madwar is-sinla tad-dahar u l-moħħ (meningite)
- infjammazzjoni tal-qalb (mijokardite)
- vuċi maħnuqa (disfonja)
- marki fuq it-tessut tal-pulmun
- infafet fil-ġilda
- infjammazzjoni tal-muskoli (mijożite)
- infjammazzjoni tal-muskoli u tal-vini
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite) li tista' tnaqqas l-ammont tal-awrina tiegħek
- infjammazzjoni tal-ġogi (artrite medjata mill-immunità)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1 000)

- Infjammazzjoni tal-ġhajnejn (uveite)

Effetti sekondarji oħra li ġew irrapportati bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

- numru baxx ta' pjastrini b' sinjali ta' fsada eċċessiva u tbengil (tromboċitopenja immuni)
- dijabete insipidus
- dijabete mellitus ta' tip 1
- infjammazzjoni tan-nervituri: (Sindromu ta' Guillain-Barré)
- infjammazzjoni tal-moħħ (encefalite)
- toqba fl-imsaren (perforazzjoni intestinali)
- infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina (ċistite). Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu awrina frekwenti u/jew bl-uġiġħ, urġenza biex tghaddi l-awrina, demm fl-awrina, uġiġħ jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrapportati fi provi kliniċi f'pazjenti li qed jieħdu IMJUDO flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju
- infezzjoni fil-pulmun (pulmonite)
- għadd baxx ta' ċelloli ħomor tad-demm
- għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demm
- għadd baxx ta' pjastrini
- glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed li tista' tikkawża għeja jew zieda fil-piż
- tnaqqis fl-aptit
- sogħla
- nawsjja
- dijarea
- rimettar
- stitikezza
- testijiet tal-fwied anormali (zieda fl-aspartate aminotransferase, zieda fl-alanine aminotransferase)
- telf ta' xagħar
- raxx tal-ġilda
- ħakk
- uġiġħ fil-ġogi (artralġja)
- tħossok għajjen jew dgħajjef
- deni

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- mard bħall-influwenza
- infezzjoni fungali fil-ħalq
- għadd baxx ta' ċellooli bojod tad-demmm b' sinjali ta' deni
- għadd baxx taċ-ċellooli ħomor tad-demmm, taċ-ċellooli bojod tad-demmm, u tal-pjastrini (panċitopenija)
- glandola tat-tirojde attiva żżejjed li tista' tikkawża rata ta' taħbit tal-qalb mgħaġġla jew telf ta' piż
- livelli mnaqqsa tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali li jistgħu jikkawżaw għeja
- glandola pitwitarja mhux attiva biżżejjed, infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja
- infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde (tirojdite)
- infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża tneimmim, dgħjufija, tneimmim jew uġiġħ ta' hruq tad-dirġhajj u tas-saqajn (newropatija periferali)
- infjammazzjoni tal-pulmun (pnewmonite)
- vuċi maħnuqa (disfonija)
- infjammazzjoni tal-ħalq jew tax-xofftejn
- testijiet tal-funzjoni tal-frixa anormali
- uġiġħ fl-istonku
- infjammazzjoni tal-musrana jew tal-intestini (kolite)
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- infjammazzjoni tal-fwied li tista' tikkawża dardir jew tħossok inqas bil-ġuħ (epatite)
- uġiġħ fil-muskoli (mijaġġija)
- testijiet anormali tal-funzjoni tal-kliewi (żieda fil-kreatinina fid-demmm)
- uġiġħ meta tgħaddi l-awrina (diżurja)
- nefħa tas-saqajn (edema periferali)
- reazzjoni għall-infuzjoni tal-medicina li tista' tikkawża deni jew fwawar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- infezzjonijiet fis-sniem u fit-tessut artab tal-ħalq
- għadd baxx ta' pjastrini b' sinjali ta' hruq ta' demm u tbenġil eċċessivi (tromboċitopenija immunitarja)
- dijabete insipidus
- dijabete mellitus tat-tip 1
- infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite)
- infjammazzjoni tal-qalb (mijokardite)
- ċikatriċi tat-tessut tal-pulmun
- infafet fuq il-ġilda
- għaraq billejl
- infjammazzjoni tal-ġilda
- infjammazzjoni tal-muskolu (mijożite)
- infjammazzjoni tal-muskoli u tal-vini/l-arterji
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite) li tista' tnaqqas l-ammont tal-awrina tiegħek
- infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-urina (ċistite). Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu awrina frekwenti u/jew bl-uġiġħ, urġenza biex tgħaddi l-awrina, demm fl-awrina, uġiġħ jew pressjoni fin-naħa t' isfel tal-addome
- infjammazzjoni tal-għajnejn (uveite)
- infjammazzjoni tal-ġogi (artrite medjata mill-immunità)

Effetti sekondarji ohra li ġew irrapportati bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- kundizzjoni li fiha l-muskoli jsiru dgħajfa u jkun hemm għeja malajr tal-muskoli (myasthenia gravis)
- infjammazzjoni tan-nervituri (sindrome ta' Guillain-Barré)

- infjammazzjoni tal-membrana madwar is-sinla tad-dahar u l-moħħ (meningite)
- toqba fil-musrana (perforazzjoni intestinali)

Kellem lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, **kellem lit-tabib tieghek**. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema** ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen IMJUDO

IMJUDO se jingħata lilek fi sptar jew klinika u l-professjonist tal-kura tas-saħħa se jkun responsabbli għall-ħzin tiegħu.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

użax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużahx jekk din il-medicina tkun imdardra, bidlet il-kulur jew fiha frak viżibbli.

Taħzen l-ebda porzjon mhux użat tas-soluzzjoni għall-infużjoni biex tużaha darb'ohra. Kull fdal tal-medicina li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih IMJUDO

Is-sustanza attiva hi tremelimumab.

Kull mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 20 mg ta' tremelimumab.

Kunjett wiehed fih jew 300 mg ta' tremelimumab fi 15 mL ta' konċentrat jew 25 mg ta' tremelimumab f'1.25 mL ta' konċentrat.

Is-sustanzi l-ohra huma: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, disodium edetate dihydrate (ara sezzjoni 2 "IMJUDO għandu kontenut baxx ta' sodium"), polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher IMJUDO u l-kontenut tal-pakkett

IMJUDO konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa soluzzjoni mingħajr preservattivi, ċara sa ftit opalexenti, bla kulur għal ftit fl-isfar, hielsa minn frak viżibbli.

Huwa disponibbli f'pakketti li fihom jew kunjett wiehed tal-ħġieġ ta' 1.25 mL ta' konċentrat jew kunjett wiehed tal-ħġieġ 15 mL ta' konċentrat.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

Manifattur

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Preparazzjoni u għoti tal-infużjoni:

- Il-prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal materja partikolata u għal telf ta' kulur qabel ma jingħataw. Il-konċentrat huwa soluzzjoni ċara sa ffit opalexxenti, bla kulur sa ffit fl-isfar, hielsa minn frak viżibbli. Armi l-kunjett jekk is-sospensjoni tkun imdardra, bidlet il-kulur jew jekk ikun fiha xi frak viżibbli.
- Thawwadx il-kunjett.
- Iġbed il-volum meħtieġ ta' konċentrat mill-kunjett(i) u trasferixxi f'borża għal gol-vini li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9 %), jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5 %) ta' glucose, biex thejji soluzzjoni dilwita b'konċentrazzjoni finali li tvarja minn 0.1 sa 10 mg/mL. Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod.
- Uża l-prodott mediċinali immedjatament ladarba jiġi dilwit. Is-soluzzjoni dilwita ma tridx tiġi ffrizata. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħin totali mit-titqib tal-kunjett sal-bidu tal-għoti ma jridx jaqbez l-24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew 12-il siegħa f'temperatura ambjentali (sa 30 °C). Jekk jitpogġew fil-frigġ, il-boroż għal gol-vini jridu jithallew jinshnu sat-temperatura ambjentali qabel ma jintużaw. Aġħti s-soluzzjoni għall-infużjoni gol-vina fuq perjodu ta' siegħa permezz ta' filtru in-line u sterili b'0.2 jew 0.22 micron li jehel b'livell baxx ta' proteini.
- Tagħtix prodotti mediċinali oħra fl-istess ħin permezz tal-istess linja tal-infużjoni.
- IMJUDO huwa doża waħda. Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jkun fadal fil-kunjett.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal tremelimumab, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli minn provi kliniċi, mil-letteratura, minn rapporti spontanji, u fid-dawl ta' mekkanizmu plawżibbli ta' azzjoni, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn tremelimumab f'kombinazzjoni ma' durvalumab u "uveite" u "artrite" hija għallinqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom tremelimumab għandha tiġi emendata bix-xieraq.

Wara li rriżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet ġenerali magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal tremelimumab, is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) medicinali li fih/fihom tremelimumab mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom jiġu varjati.