

**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 rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tremelimumab AstraZeneca 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-il ml ta' konċentrat fih 300 mg ta' tremelimumab.

Tremelimumab huwa antikorp monoklonali tal-bniedem IgG2a ta' immunoglobulina G2 li jaġixxi kontra antigen 4 tal-limofociti T ċitotossici (CLTA-4) prodott f'ċelluli 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 għal ftit opalexenti, bla kulur għal ftit safra, hielsa jew prattikament hielsa minn partikoli viżibbli. Is-soluzzjoni għandha pH ta' madwar 5.5 u ożmolalità ta' madwar 285 mOsm/kg.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tremelimumab AstraZeneca flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' adulti bil-kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli 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 bi Tremelimumab AstraZeneca għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Tremelimumab AstraZeneca hija ppreżentata fit-Tabella 1.

**Tabella 1: Doża rakkomandata ta' Tremelimumab AstraZeneca**

Indikazzjoni	Doża rakkomandata ta' Tremelimumab AstraZeneca	Tul tat-terapija
NSCLC metastatiku	<u>Matul il-kimoterapija bil-platinu:</u>	Sa massimu ta' 5 doži. Il-Pazjenti jistgħu jirċievu inqas minn ħames doži ta'

	<p>75 mg<sup>a</sup> flimkien ma' durvalumab 1 500 mg<sup>b</sup> u kimoterapija bbażata fuq il-platinu<sup>c</sup> kull 3 ġimgħat (21 jum) għal 4 ċikli (12-il ġimgħa).</p> <p><u>Wara kimoterapija bil-platinu:</u> Durvalumab 1 500 mg<sup>c</sup> kull 4 ġimgħat u terapija ta' manteniment ta' pemetrexed ibbażata fuq l-istologija<sup>c,d</sup> kull 4 ġimgħat.</p> <p>Għandha tingħata l-hames doża ta' Tremelimumab AstraZeneca 75 mg<sup>e,f</sup> f' ġimgħa 16 flimkien mas-6 doża ta' durvalumab.</p>	<p>Tremelimumab AstraZeneca flimkien ma' durvalumab 1 500 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu jekk ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossicità mhux aċċetabbli.</p>
--	---	---

<sup>a</sup> Għal Tremelimumab AstraZeneca, pazjenti b'NSCLC metastatiku b'piż tal-ġisem ta' 34 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ekwivalenti għal 1 mg/kg ta' Tremelimumab AstraZeneca sakemm il-piż jitjieb għal aktar minn 34 kg. Għal durvalumab, pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 30 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ekwivalenti għal durvalumab 20 mg/kg sakemm il-piż jitjieb għal aktar minn 30 kg.

<sup>b</sup> Meta Tremelimumab AstraZeneca 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.

<sup>c</sup> Meta Tremelimumab AstraZeneca 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.

<sup>d</sup> Ikkunsidra l-ġhoti ta' manteniment ta' pemetrexed għal pazjenti b'tumuri mhux skwamużi li rċievu trattament b'pemetrexed u b'carboplatin/cisplatin matul l-istadju tal-kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

<sup>e</sup> Fil-każ ta' posponiment(i) tad-doża, tista' tingħata l-hames doża ta' Tremelimumab AstraZeneca wara Ġimgħa 16, flimkien ma' durvalumab.

<sup>f</sup> Jekk il-pazjenti jirċievu inqas minn 4 ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu, iċ-ċikli li jifdal ta' Tremelimumab AstraZeneca (sa total ta' 5) għandhom jingħataw matul il-faži ta' wara l-kimoterapija bil-platinu.

Iż-zieda jew it-tnaqqis fid-doża mhumiex rakkomandati għal Tremelimumab AstraZeneca flimkien ma' durvalumab. Jistgħu jkunu meħtieġa s-sospensjoni jew it-twaqqif tad-doża abbażi tas-sigurtà u t-tollerabbiltà individwali, ara Tabella 2.

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

**Tabella 2. Modifiki fit-trattament u rakkomandazzjonijiet tal-immaniġġjar għal Tremelimumab AstraZeneca flimkien ma' durvalumab**

Reazzjonijiet avversi	Severità <sup>a</sup>	Modifika fit-trattament	Trattament bil-kortikosteroidi sakemm ma jiġix speċifikat mod ieħor <sup>b</sup>
Pnewmonite medjati mis-sistema immunitarja/marda interstizjali tal-pulmun	Grad 2	Issospendi d-doża <sup>c</sup>	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew

Reazzjonijiet avversi	Severità <sup>a</sup>	Modifika fit-trattament	Trattament bil-kortikosteroidi sakemm ma jigix speċifikat mod ieħor <sup>b</sup>
			ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
	Grad 3 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti	1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
Epatite medjata mis-sistema immunitarja	ALT jew AST > 3 - ≤ 5 x ULN jew bilirubina totali > 1.5 - ≤ 3 x ULN	Issospendi d-doża <sup>c</sup>	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
	ALT jew AST > 5 - ≤ 10 x ULN	Issospendi durvalumab u waqqaf Tremelimumab AstraZeneca b'mod permanenti	
	ALT jew AST > 3 x ULN fl-istess ħin u bilirubina totali > 2 x ULN <sup>d</sup>	Waqqaf b'mod permanenti	
	ALT jew AST > 10 x ULN jew bilirubina totali > 3 x ULN		
Kolite jew dijarea medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2	Issospendi d-doża <sup>c</sup>	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi 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, tirjodite medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2 - 4	Issospendi d-doża sakemm ikun stabbli klinikament	Trattament sintomatiku, ara sezzjoni 4.8
Ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja	Grad 2 - 4	Ebda bidla	Ibda sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde kif indikat klinikament
Insuffiċjenza adrenali jew ipofizite/ipopitwitarizmu	Grad 2 - 4	Issospendi d-doża sakemm ikun	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew

<b>Reazzjonijiet avversi</b>	<b>Severità<sup>a</sup></b>	<b>Modifika fit-trattament</b>	<b>Trattament bil-kortikosteroidi sakemm ma jġix speċifikat mod ieħor<sup>b</sup></b>
medjati mis-sistema immunitarja		stabbli klinikament	ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali u sostituzzjoni tal-ormoni kif indikat klinikament
Dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2 - 4	Ebda bidla	Ibda t-trattament bl-insulina kif indikat klinikament
Nefrite medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2 bi kreatinina fis-serum > 1.5 - 3 x (ULN jew linja bażi)	Issospendi d-doża <sup>c</sup>	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
	Grad 3 bi kreatinina fis-serum > 3 x linja bażi jew > 3 - 6 x ULN; Grad 4 bi kreatinina fis-serum > 6 x ULN	Waqqaf b'mod permanenti	
Raxx jew dermatite medjata mis-sistema immunitarja (inkluż pemfigojd)	Grad 2 għal > ġimgħa	Issospendi d-doża <sup>c</sup>	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
	Grad 3		
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti	
Mijokardite medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2 - 4	Waqqaf b'mod permanenti	Ibda 2 sa 4 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali <sup>c</sup>
Mijożite/polimijożite medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2 jew 3	Issospendi d-doża <sup>c,f</sup>	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti	
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni	Grad 1 jew 2	Interrompi jew naqqas ir-rata tal-infużjoni	Tista' tikkunsidra premedikazzjonijiet għal profilassi ta' reazzjonijiet tal-infużjoni sussegwenti
	Grad 3 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti	Immaniġġja reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni skont l-istandard istituzzjonali, linji gwida xierqa tal-prassi klinika u/jew il-linji gwida tas-soċjetà

Reazzjonijiet avversi	Severità <sup>a</sup>	Modifika fit-trattament	Trattament bil-kortikosteroidi sakemm ma jigix speċifikat mod ieħor <sup>b</sup>
Infezzjoni	Grad 3 jew 4	Issospendi d-doża sakemm ikun klinikament stabbli	
<i>Myasthenia gravis</i> medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2 - 4	Waqqaf b'mod permanenti	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
Enċefalite medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2 - 4	Waqqaf b'mod permanenti	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
Reazzjonijiet avversi oħra medjati mis-sistema immunitarja <sup>g</sup>	Grad 2 jew 3	Issospendi d-doża <sup>c</sup>	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti	
Reazzjonijiet avversi mhux medjati mis-sistema immunitarja	Grad 2 u 3	Issospendi d-doża sa ≤ Grad 1 jew sar-ritorn għal-linja bażi	
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti <sup>h</sup>	

<sup>a</sup> Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi, verżjoni 4.03 ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN (*upper limit of normal*): l-ogħla limitu tan-normal; BLV (*baseline value*): valur fil-linja bażi.

<sup>b</sup> Mat-titjib għal ≤ Grad 1, għandu jinbeda t-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi u jitkompla għal mill-inqas xahar. Ikkunsidra ż-żieda tad-doża tal-kortikosteroidi u/jew l-użu ta' immunosoppressanti sistemici addizzjonali jekk ikun hemm aggravar jew l-ebda titjib.

<sup>c</sup> Wara s-sospensjoni, Tremelimumab AstraZeneca u/jew durvalumab jistgħu jitkomplew fi żmien 12-il gimgħa jekk ir-reazzjonijiet avversi jkunu tjebu għal ≤ Grad 1 u d-doża tal-kortikosteroidi tkun tnaqqset għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. Tremelimumab AstraZeneca u durvalumab għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti għal reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 rikorrenti, kif applikabbli.

<sup>d</sup> Għal pazjenti b'kawża alternattiva segwi r-rakkomandazzjonijiet għaž-żidiet fl-AST jew fl-ALT mingħajr elevazzjonijiet fil-biliburina fl-istess ħin.

<sup>e</sup> Jekk ma jkun hemm ebda titjib fi żmien jumejn sa 3 ijiem minkejja l-kortikosteroidi, ibda terapija immunosoppressiva addizzjonali minnufih. Malli jkun hemm riżoluzzjoni (< Grad 1), għandu jinbeda tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi u jitkompla għal mill-inqas xahar.

<sup>f</sup> Waqqaf Tremelimumab AstraZeneca u durvalumab b'mod permanenti jekk ir-reazzjoni avversa ma tiġix risolta għal ≤ Grad 1 fi żmien 30 jum jew jekk ikun hemm sinjali ta' insuffiċjenza respiratorja.

<sup>g</sup> Tinkludi tromboċitopenija immunitarja u pankreatite.

<sup>h</sup> Bl-eċċezzjoni ta' anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 4, li għalihom, id-deċiżjoni ta' waqfien għandha tkun ibbażata fuq sinjali/sintomi kliniċi li jiġu magħhom u ġudizzju kliniku.

Għal reazzjonijiet avversi suspettati medjati mis-sistema immunitarja, għandha ssir evalwazzjoni adegwata sabiex tikkonferma l-etjoloġija jew teskludi etjoloġiji alternattivi.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tremelimumab AstraZeneca fit-tfal u fl-adolesxenti taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### *Anzjani*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (età ta'  $\geq 65$  sena) (ara sezzjoni 5.2). Id-*data* dwar pazjenti ta' età ta' 75 sena jew aktar hija limitata.

### *Indeboliment tal-kliwi*

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' Tremelimumab AstraZeneca f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat. M'hemmx *data* biżżejjed f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever rigward rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).

### *Indeboliment tal-fwied*

Id-*data* minn pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u sever hija limitata. Minhabba involviment żgħir tal-proċessi epatici fit-tneħħija ta' tremelimumab, mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' Tremelimumab AstraZeneca f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minhabba li ma hija mistennija l-ebda differenza fl-esponiment (ara sezzjoni 5.2).

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Tremelimumab AstraZeneca huwa għal użu għal ġol-vini, dan jingħata bħala infużjoni ġol-vini wara dilwizzjoni, fuq siegħa waħda.

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

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

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

Matul iċ-ċiklu 1, Tremelimumab AstraZeneca għandu jiġi segwit minn durvalumab li għandu jinbeda madwar siegħa (massimu sagħtejn) wara t-tmiem tal-infużjoni ta' Tremelimumab AstraZeneca. 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 immedjatament wara Tremelimumab AstraZeneca u l-perjodu ta' żmien bejn it-tmiem tal-infużjoni ta' durvalumab u l-bidu tal-kimoterapija jista' jitnaqqas għal 30 minuta.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

### **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**

## Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

## Pnewmonite medjata mis-sistema immunitarja

F'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija seħħew pnewmonite medjata mis-sistema immunitarja jew marda interstizjali tal-pulmun, definiti bħala li jeħtieġu l-użu ta' kortikosteroidi sistemici u bl-ebda etjoloġija alternattiva ċara (ara sezzjoni 4.8) Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pnewmonite. Pnewmonite suspettata għandha tiġi kkonfermata b'imgaġni radjografika u etjoloġiji oħra infettivi u relatati mal-marda għandhom jiġu esklużi, u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

## Epatite medjata mis-sistema immunitarja

F'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija seħħet epatite medjata mis-sistema immunitarja, definita bħala li teħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi sistemici u bl-ebda etjoloġija alternattiva ċara (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal testijiet tal-fwied anormali qabel u perjodikament waqt it-trattament b'tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija, u kif indikat abbażi ta' evalwazzjoni klinika. Epatite medjata mis-sistema immunitarja għandha tiġi mmaniġġjata kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

## Kolite medjata mis-sistema immunitarja

F'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija seħħew kolite jew dijarea medjata mis-sistema immunitarja, definiti bħala li jeħtieġu l-użu ta' kortikosteroidi sistemici u bl-ebda etjoloġija alternattiva ċara (ara sezzjoni 4.8). Ġew irrapportati perforazzjoni intestinali u perforazzjoni tal-musrana l-kbira 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 għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

## Endokrinopatiji medjata mis-sistema immunitarja

### *Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirjodite medjata mis-sistema immunitarja*

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

### *Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja*

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

### *Dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immunitarja*

F'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija seħħet dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immunitarja, li l-ewwel tista' tidher bħala ketoacidożi dijabetika li tista' tkun fatali jekk ma tiġix identifikata kmieni (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu



mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' dijabete mellitus tat-tip 1. Għal dijabete mellitus tat-tip 1 sintomatika, il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

#### Ipoфізіte/ipopitwitarizmu medjati mis-sistema immunitarja

F'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija seħħew ipofізite jew ipopitwitarizmu medjati mis-sistema immunitarja (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' ipofізite jew ipopitwitarizmu. Għal ipofізite jew ipopitwitarizmu sintomatiċi, il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

#### Nefrite medjata mis-sistema immunitarja

F'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija seħħet nefrite medjata mis-sistema immunitarja, definita bħala li teħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi sistemici u bl-ebda etjoloġija alternattiva ċara (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal testijiet tal-funzjoni tal-kliewi anormali qabel u perjodikament waqt it-ttrattament u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

#### Raxx medjati mis-sistema immunitarja

F'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija seħħew raxx jew dermatite medjati mis-sistema immunitarja (inkluż pemfigojd), definiti bħala li jeħtieġu l-użu ta' kortikosteroidi sistemici u bl-ebda etjoloġija alternattiva ċara (ara sezzjoni 4.8). Ġew irrapportati avvenimenti tas-Sindrome ta' Stevens Johnson jew nekrolizi epidermali tossika f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' PD-1. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' raxx jew dermatite u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

#### Mijokardite medjata mis-sistema immunitarja

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

#### Pankreatite medjata mis-sistema immunitarja

F'pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija seħħet 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 mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

#### Reazzjonijiet avversi oħra medjati mis-sistema immunitarja

Minħabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' tremelimumab flimkien ma' durvalumab, jistgħu jseħħu reazzjonijiet avversi oħra potenzjali medjati mis-sistema immunitarja. Ġew osservati r-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immunitarja li ġejjin f'pazjenti ttrattati b'tremelimumab flimkien ma' durvalumab: *myasthenia gravis*, mijożite, polimijożite, meningite, enċefalite, sindrome ta' Guillain-Barré, tromboċitopenija immunitarja u ċistite mhux infettiva. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

#### Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Ġew irrapportati reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni f'pazjenti li kienu qed jirċievu

tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni għandhom jiġu mmaniġġjati kif rakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

#### Prekawzjoni speċifika għall-marda

##### NSCLC metastatiku

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

#### Pazjenti esklużi mill-istudji kliniċi

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' immunosoppressjoni sistemika fi żmien 14-il jum qabel il-bidu ta' tremelimumab jew durvalumab, għajr doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici ( $\leq 10$  mg/jum prednisone jew ekwivalenti); mard interkurrenti mhux ikkontrollat; tuberkulożi jew epatite B jew C jew infezzjoni tal-HIV attivi jew pazjenti li jirċievu vaċċin haġ 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 immunosoppressanti qabel il-bidu ta' tremelimumab, għajr doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici ( $\leq 10$  mg/jum prednisone jew ekwivalenti), mhuwiex irrakkomandat minhabba l-interferenza potenzjali tagħhom mal-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta' tremelimumab. Madankollu, il-kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti oħra jistgħu jintużaw wara l-bidu ta' tremelimumab sabiex jiġu ttrattati reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità (ara sezzjoni 4.4).

Ma twettaq l-ebda studju formali tal-farmakokinetika (PK – *pharmacokinetic*) tal-interazzjoni bejn mediċina u oħra b'tremelimumab. Peress li l-passaġġi ta' eliminazzjoni primarji ta' tremelimumab huma l-kataboliżmu tal-proteini permezz ta' sistema retikuloendoteljali jew dispożizzjoni medjata mit-targit, mhuma mistennija l-ebda interazzjonijiet metabolici bejn mediċina u oħra. 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-ttrattament fl-istess hin.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-ttrattament b'tremelimumab u għal tal-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' tremelimumab.

#### Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' tremelimumab f'nisa tqal. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, tremelimumab għandu l-potenzjal li jhalli impatt fuq iż-żamma tat-tqala u jista' jikkawża ħsara lill-fetu

meta jinghata lil mara tqila. Fi studji dwar ir-riproduzzjoni fl-animali, l-għoti ta; tremelimumab lil xadini cynomolgus tqal waqt il-perjodu ta' organogenezi ma kienu assoċjati ma' tossiċità materna jew ma' kwalunkwe effett fuq iż-żamma tat-tqala jew l-iżvilupp embrijofetali (ara sezzjoni 5.3). L-IgG2 tal-bniedem hija magħrufa li taqsam il-barriera tal-plaċenta. L-użu ta' tremelimumab mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħroġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament u għal tal-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża.

### Treddigh

M'hemm l-ebda tagħrif dwar il-preżenza ta' tremelimumab fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, l-assorbiment u l-effetti fuq it-tarbija mreddgħa, jew l-effetti fuq il-produzzjoni tal-ħalib. L-IgG2 tal-bniedem hi eliminata fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi minn tremelimumab fi trabi mreddgħin, nisa li jkun qegħdin ireddgħu jinghataw parir biex ma jreddgħux waqt it-trattament u għal mill-anqas 3 xhur wara l-aħħar doża.

### Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-effetti potenzjali ta' tremelimumab fuq il-fertilità fil-bnedmin jew fl-animali. Madankollu, infiltrazzjoni ta' ċelluli mononukleari fil-prostata u fl-utru ġew osservati fi studji ta' tossiċità b'dożi ripetuti (ara Sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet għall-fertilità mhijiex 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

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 (> 20 %) kienu anemija (49.7 %), nawsjia (41.5 %), newtopenija (41.2 %), għeja (36.1 %), raxx (25.8 %), tromboċitopenija (24.5 %) u dijarea (21.5 %). Ir-reazzjonijiet avversi ta' Grad  $\geq$  3 l-aktar komuni (> 2%) kienu newtopenija (23.9 %), anemija (20.6 %), pulmonite (9.4 %), tromboċitopenija (8.2 %), lewkopenija (5.5 %), għeja (5.2 %), żieda fil-lipase (3.9 %), żieda fl-amylase (3.6 %), newtopenja bid-deni (2.4 %), kolite (2.1 %) u żieda fl- aspartate aminotransferase /żieda fl-alanine aminotransferase (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 ġie interrott minhabba reazzjonijiet avversi f'40.6 % tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal interruzzjoni tad-doża kienu newtopenija (13.6 %), tromboċitopenija (5.8 %), lewkopenija (4.5 %), dijarea (3.0 %), pulmonite (2.7 %), żieda fl- aspartate aminotransferase /żieda fl- alanine aminotransferase (2.4 %), għeja (2.4 %), żieda 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 f'pazjenti ttrattati b'tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu fl-istudju POSEIDON, li fih 330 pazjent rċivew tremelimumab. Il-pazjenti ġew esposti għal tremelimumab waqt medjan ta' 20 ġimgħa.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi f' MedDRA. F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f' ordni ta' frekwenza li tonqos. Il-kategorija tal-frekwenza korrispondenti għal kull ADR hija definita bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); 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 ħafna ( $< 1/10\ 000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f' ordni ta' severità li tonqos.

**Tabella 3. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati bi tremelimumab flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu**

<b>Tremelimumab ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu</b>			
<b>Terminu</b>	<b>Kwalunkwe grad (%)</b>		<b>Grad 3-4 (%)</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>			
Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju <sup>a</sup>	Komuni ħafna	15.5	0.6
Pulmonite <sup>b</sup>	Komuni ħafna	14.8	7.3
Influwenza	Komuni	3.3	0
Kandidjaži orali	Komuni	2.4	0.3
Infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artab tal-ħalq <sup>c</sup>	Mhux komuni	0.6	0.3
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>			
Anemija <sup>d</sup>	Komuni ħafna	49.7	20.6
Newtopenija <sup>d,e</sup>	Komuni ħafna	41.2	23.9
Tromboċitopenija <sup>d,f</sup>	Komuni ħafna	24.5	8.2
Lewkopenija <sup>d,g</sup>	Komuni ħafna	19.4	5.5
Newtopenija bid-deni <sup>d</sup>	Komuni	3.0	2.1
Pancitopenija <sup>d</sup>	Komuni	1.8	0.6
Tromboċitopenija immunitarja	Mhux komuni	0.3	0
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>			
Ipotirojdiżmu <sup>h</sup>	Komuni ħafna	13.3	0
Ipertirojdiżmu <sup>i</sup>	Komuni	6.7	0
Insuffiċjenza adrenali	Komuni	2.1	0.6
Ipopitwitarizmu/Ipofizite	Komuni	1.5	0.3
Tirojdite <sup>j</sup>	Komuni	1.2	0
Dijabete insipidus	Mhux komuni	0.3	0.3
Dijabete mellitus tat-tip 1	Mhux komuni	0.3	0.3
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>			
Tnaqqis fl-aġtit <sup>d</sup>	Komuni ħafna	28.2	1.5
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>			
Enċefalite <sup>k</sup>	Mhux komuni	0.6	0.6
<i>Myasthenia gravis</i> <sup>l</sup>	Mhux magħruf		
Sindrome ta' Guillain-Barre <sup>l</sup>	Mhux magħruf		
Meningite <sup>l</sup>	Mhux magħruf		
<b>Disturbi fil-qalb</b>			
Mijokardite <sup>m</sup>	Mhux komuni	0.3	0
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>			
Soghla/Soghla produttiva	Komuni ħafna	12.1	0

Terminu	Kwalunkwe grad (%)		Grad 3-4 (%)
Pulmonite <sup>n</sup>	Komuni	4.2	1.2
Disfonija	Komuni	2.4	0
Marda interstizjali tal-pulmun	Mhux komuni	0.6	0
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>			
Nawsja <sup>d</sup>	Komuni hafna	41.5	1.8
Dijarea	Komuni hafna	21.5	1.5
Stitikezza <sup>d</sup>	Komuni hafna	19.1	0
Rimettar <sup>d</sup>	Komuni hafna	18.2	1.2
Stomatite <sup>d,o</sup>	Komuni	9.7	0
Żieda fl-amylase <sup>l</sup>	Komuni	8.5	3.6
Uġiġħ addominali <sup>p</sup>	Komuni	7.3	0
Żieda fil-lipase <sup>l</sup>	Komuni	6.4	3.9
Kolite <sup>q</sup>	Komuni	5.5	2.1
Pankreatite <sup>r</sup>	Komuni	2.1	0.3
Perforazzjoni intestinali <sup>l</sup>	Mhux magħruf		
Perforazzjoni tal-musrana l-kbira <sup>l</sup>	Mhux magħruf		
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>			
Żieda fl-aspartate aminotransferase /Żieda fl-alanine aminotransferase <sup>s</sup>	Komuni hafna	17.6	2.1
Epatite <sup>t</sup>	Komuni	3.9	0.9
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>			
Alopeċja <sup>d</sup>	Komuni hafna	10.0	0
Raxx <sup>u</sup>	Komuni hafna	26.1	1.5
Prurite	Komuni hafna	10.9	0
Dermatite	Mhux komuni	0.6	0
Għaraq billejl	Mhux komuni	0.6	0
Pemfigojd	Mhux komuni	0.3	0.3
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>			
Mijalġija	Komuni	4.2	0
Mijożite	Mhux komuni	0.3	0.3
Polimijożite	Mhux komuni	0.3	0.3
Artralġija	Komuni hafna	12.4	0.3
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>			
Żieda fil-kreatinina fid-dem	Komuni	6.4	0.3
Dizurja	Komuni	1.5	0
Nefrite	Mhux komuni	0.6	0
Ċistite mhux infettiva	Mhux komuni	0.3	0
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>			
Gheja <sup>d</sup>	Komuni hafna	36.1	5.2
Deni	Komuni hafna	16.1	0
Edema periferali <sup>v</sup>	Komuni	8.5	0
<b>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>			
Reazzjoni relatata mal-infużjoni <sup>w</sup>	Komuni	3.9	0.3

<sup>a</sup> Tinkludi laringite, nażofaringite, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, trakeobronkite u infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju.

<sup>b</sup> Tinkludi pulmonite kkawżata minn *pneumocystis jirovecii*, pulmonite u pulmonite batterika.

- <sup>c</sup> Tinkludi axness fis-snien u infezzjoni fis-snien.
- <sup>d</sup> Reazzjoni avversa tapplika biss għall-ADRs tal-kimoterapija fl-istudju Poseidon.
- <sup>e</sup> Tinkludi newtopenja u għadd imnaqqas tan-newtrofil.
- <sup>f</sup> Tinkludi għadd imnaqqas tal-pjastrini u tromboċitopenja.
- <sup>g</sup> Tinkludi lewkopenja u għadd imnaqqas taċ-ċelloli bojod tad-dem.
- <sup>h</sup> Tinkludi zieda fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-dem u ipotirojdiżmu.
- <sup>i</sup> Tinkludi tnaqqis fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-dem u ipertirojdiżmu.
- <sup>j</sup> Tinkludi tirjodite awtoimmuni u tirjodite.
- <sup>k</sup> Tinkludi enċefalite u enċefalite awtoimmuni.
- <sup>l</sup> Fl-istudju POSEIDON ma gietx osservata reazzjoni avversa iżda giet irrapportata f'pazjenti ttrattati b'durvalumab jew tremelimumab+durvalumab fi studji kliniċi barra mis-sett tad-*data* ta' POSEIDON.
- <sup>m</sup> Tinkludi mijokardite awtoimmuni.
- <sup>n</sup> Tinkludi pnemonite medjata mis-sistema immunitarja u pnemonitte.
- <sup>o</sup> Tinkludi infjammazzjoni mukożali u stomatite.
- <sup>p</sup> Tinkludi ugiġh addominali, ugiġh fil-parti t'isfel tal-addome, ugiġh fil-parti ta' fuq tal-addome u ugiġh fil-ġenb.
- <sup>q</sup> Tinkludi kolite, enterite, u enterokolite.
- <sup>r</sup> Tinkludi pankreatite awtoimmuni u pankreatite.
- <sup>s</sup> Tinkludi zieda fl-alanine aminotransferase, zieda fl-aspartate aminotransferase, zieda fl-enzimi tal-fwied u zieda fit-transaminases.
- <sup>t</sup> Tinkludi epatite awtoimmuni, epatite, epatite akuta, epatotossicità u epatite medjata mis-sistema immunitarja.
- <sup>u</sup> Tinkludi ekżema, eritema, raxx, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx pruritik u raxx pustulari.
- <sup>v</sup> Tinkludi edema periferali u nefha periferali.
- <sup>w</sup> Tinkludi reazzjoni relatata mal-infuzjoni 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 nbdiet terapija medika xierqa jew wara li twaqqaf tremelimumab. Id-*data* għar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immunitarja li ġejjin hija bbażata fuq 2 280 pazjent li rċiew 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 4 ġimgħat. Id-dettalji għar-reazzjonijiet avversi sinifikanti għal tremelimumab meta nġhata flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu huma ppreżentati jekk ġew innutati differenzi klinikament rilevanti meta mqabbel ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab. Il-linji gwida dwar l-immaniġġjar għal dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti f'sezzjoni 4.4.

#### *Pnemonite medjata mis-sistema immunitarja*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab, seħhet 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 rċiew kortikosteroidi sistemici u 79 mis-86 pazjent irċiew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Seba' pazjenti rċiew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'39 pazjent. Riżoluzzjoni seħhet f'51 pazjent.

#### *Epatite medjata mis-sistema immunitarja*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab, seħhet 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 rċiew kortikosteroidi sistemici u 68 mit-80 pazjent irċiew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tmien pazjenti rċiew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'27 pazjent. Riżoluzzjoni seħhet f'47 pazjent.

### Kolite medjata mis-sistema immunitarja

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab, seħħet 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 rċivew kortikosteroidi sistemici u 151 mill-167 pazjent irċivew trattament b' doża għolja ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tnejn u għoxrin pazjent irċivew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f' 54 pazjent. Riżoluzzjoni seħħet f' 141 pazjent.

Perforazzjoni intestinali u perforazzjoni tal-musrana l-kbira ġew irrapportati b' mod mhux komuni f' pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma' durvalumab.

### Endokrinopatiji medjati mis-sistema immunitarja

#### *Ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab, seħħ 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 irċivew kortikosteroidi sistemici u 8 mit-13 irċivew trattament b' doża għolja ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf fi 3 pazjenti. Riżoluzzjoni seħħet fi 52 pazjent. Ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja kien preċedut minn ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja f' 25 pazjent jew tirojdite medjata mis-sistema immunitarja f' 2 pazjenti.

#### *Ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab, seħħ 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 ħamsin pazjent kienu jeħtieġu terapija oħra (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, imblokkatur tal-kanal tal-kalċju jew imblokkatur tar-riċetturi beta). Pazjent wiehed waqqaf it-trattament minħabba ipertirojdiżmu. Riżoluzzjoni seħħet f' 47 pazjent.

#### *Tirojdite medjata mis-sistema immunitarja*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab, seħħet 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). Ħames pazjenti irċivew 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-kalċju jew imblokkatur tar-riċetturi beta. L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minħabba t-tirojdite medjata mis-sistema immunitarja. Riżoluzzjoni seħħet f' 5 pazjenti.

#### *Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab, seħħet 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 seħħet fi 11-il pazjent.

#### *Dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immunitarja*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab, seħħet dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immunitarja f'6 (0.3 %) pazjenti, inkluż Grad 3 f'pazjent wieħed (< 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 wieħed. Riżoluzzjoni seħħet f'pazjent wieħed.

#### Ipfiziżite/Ipoptitwitarizmu medjat mis-sistema immunitarja

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab, seħħet ipfiziżite/ipoptitwitarizmu 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 seħħet f'7 pazjenti.

#### Nefrite medjata mis-sistema immunitarja

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab, nefrite medjata mis-sistema immunitarja seħħet 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 seħħet f'5 pazjenti.

#### Raxx medjat mis-sistema immunitarja

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab, seħħew 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 seħħet f'65 pazjent.

#### Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ma' tremelimumab flimkien ma' durvalumab, seħħew 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, 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 żieda fl-alanine aminotransferase, 5.2 % għal żieda fl-aspartate aminotransferase, 4.0 % għal żieda fil-kreatinina fid-demm, 9.4 % għal żieda fl-amylase u 13.6 % għal żieda fil-lipase. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet ≤ ULN għal > ULN kien ta' 24.8 % u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet ≥ 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'1,337 pazjent li ġew ttrattati b'tremelimumab 75 mg jew 1 mg/kg u li kienu evalwabbli għall-preżenza ta' antikorpi kontra l-medicina (*anti-drug antibodies* - ADA). Miġja tlieta u erbgħin pazjent (10.7 %) ittestjaw pożittivi għal ADA li rriżultaw mit-trattament.



Ġew identifikati antikorpi newtralizzanti kontra tremelimumab fi 8.9 % (119/1337) tal-pazjenti. Il-preżenza ta' ADAs ma kellhiex impatt fuq il-farmakokinetika ta' tremelimumab u ma kien hemm l-ebda effett apparenti fuq 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 fi 11.2 % (31/278) tal-pazjenti. Il-preżenza ta' ADAs ma kellhiex effett apparenti fuq il-farmakokinetika jew is-sigurtà.

### Anzjani

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 ogħla ta' reazzjonijiet avversi serji u twaqqif ta' kwalunkwe trattament ta' studju minhabba 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 rċivew kimoterapija bbażata fuq il-platinu biss (35.9 % u 20.5 %, rispettivament).

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. 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**

Ma hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b'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 u konjugati ta' mediċini ta' antikorpi oħra.  
Kodiċi ATC: L01FX20

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Antigen assoċjat mal-limfoċiti T citotossici (*Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen* - CTLA-4) jiġi espress primarjament fuq is-superfiċje tal-limfoċiti T. L-interazzjoni tas-CTLA-4 mal-ligandi tiegħu, CD80 u CD86, tillimita l-attivazzjoni taċ-ċelluli T effetturi, permezz ta' għadd ta' mekkaniżmi potenzjali, iżda primarjament billi tillimita s-sinjalar kostimulatorju permezz ta' CD28.

Tremelimumab huwa antikorp IgG2 kollu kemm hu tal-bniedem u selettiv li jimblokka l-interazzjoni tas-CTLA-4 ma' CD80 u CD86, u b'hekk itejjeb l-attivazzjoni u l-proliferazzjoni taċ-ċelluli T, li jirriżulta f'żieda tad-diversità taċ-ċelluli T u f'tiġib tal-attività kontra t-tumur.

Il-kombinazzjoni ta' tremelimumab, inbitur ta' CTLA-4 u durvalumab, inbitur ta' PD-L1 tirriżulta f'risponsi mtejba kontra t-tumur f'kanċer metastatiku tal-pulmun taċ-ċelloli li mhumiex żgħar. F'mudelli ta' tumuri tat-tip *syngeneic* tal-ġrieden, imblukkar doppju ta' PD-L1 u CTLA-4 irriżulta f'attività mtejba kontra t-tumur.

## Effikaċja klinika u sigurtà

### NSCLC – studju POSEIDON

POSEIDON kien studju mfassal biex jevalwa l-effikaċja ta' durvalumab bi jew mingħajr Tremelimumab AstraZeneca flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu. POSEIDON kien studju randomizzat, open-label, multicentriku 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' Tremelimumab AstraZeneca jew durvalumab, għajr doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici; tuberkulożi attiva jew infezzjoni tal-epatite B jew C jew HIV; jew pazjenti li jirċievu vaċċin ħaj attenwat fi żmien 30 jum qabel jew wara l-bidu ta' Tremelimumab AstraZeneca u/jew durvalumab (ara sezzjoni 4.4).

Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-espressjoni PD-L1 taċ-ċelluli tat-tumur (*tumour cells* - TC) (TC  $\geq$  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: Tremelimumab AstraZeneca 75 mg ma' durvalumab 1 500 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli, segwiti minn durvalumab 1 500 mg kull 4 ġimgħat bħala monoterapija. Inghatat il-ħames doża ta' Tremelimumab AstraZeneca 75 mg f' Ġimgħa 16 flimkien mas-6 doża ta' durvalumab.
- Fergħa 2: Durvalumab 1 500 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli, segwiti minn durvalumab 1 500 mg kull 4 ġimgħat bħala monoterapija.
- Fergħa 3: Kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimgħat 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 rċievew wiehed mir-regimens li ġejjin ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu:

- NSCLC mhux skwamuż
  - Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> ma' carboplatin AUC 5-6 jew cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> kull 3 ġimgħat. Sakemm ma jkunx kontraindikant mill-investigatur, seta' jingħata manteniment b'pemetrexed.
- NSCLC skwamuż
  - Gemcitabine 1 000 jew 1 250 mg/m<sup>2</sup> f' Jiem 1 u 8 ma' cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> jew carboplatin AUC 5-6 f' Jum 1 kull 3 ġimgħat.
- NSCLC Skwamuż jew mhux skwamuż
  - Nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> f' Jiem 1, 8, u 15 ma' carboplatin AUC 5-6 f' Jum 1 kull 3 ġimgħat.

Tremelimumab AstraZeneca ngħata 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-istoloġija (meta applikabbli) tkomplew sakemm seħhet progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru f'Gimgha 6 u Gimgha 12 mid-data tar-randomizzazzjoni, imbagħad kull 8 gimghat 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 Tremelimumab AstraZeneca + 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 1.1

Id-demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda tal-linja bażi kienu bbilancjati sew bejn il-fergħat ta' studju. Id-demografiċi tal-linja bażi tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu kif ġej: irġiel (76.0 %), età ta'  $\geq 65$  sena (47.1 %), età ta'  $\geq 75$  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 bhalissa 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 istoloġiċi ta' skwamuża (36.9 %), mhux skwamuża (62.9 %), metastazi fil-moħħ (10.5 %), espressjoni PD-L1 TC  $\geq 50$  % (28.8 %), espressjoni PD-L1 TC  $< 50$  % (71.1 %).

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS b' Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu (Fergħa 1) kontra l-kimoterapija bbażata fuq il-platinu waħidha (Fergħa 3). Tremelimumab AstraZeneca + 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 4: Riżultati tal-effikaċja għall-istudju POSEIDON**

	<b>Fergħa 1: Tremelimumab AstraZeneca+durvalumab+ kimoterapija bbażata fuq il-platinu (n=338)</b>	<b>Fergħa 3: Kimoterapija bbażata fuq il-platinu (n=337)</b>
<b>OS<sup>a</sup></b>		
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) <sup>b</sup>	0.77 (0.650, 0.916)	
Valur p <sup>c</sup>	0.00304	
<b>PFS<sup>a</sup></b>		
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) <sup>b</sup>	0.72 (0.600, 0.860)	
Valur p <sup>c</sup>	0.00031	
<b>ORR n (%)<sup>d,e</sup></b>	130 (38.8)	81 (24.4)
Rispons Shiħ n (%)	2 (0.6)	0
Rispons Parzjali n (%)	128 (38.2)	81 (24.4)
<b>DoR medjana (xhur) (95 % CI)<sup>d,e</sup></b>	9.5 (7.2, NR)	5.1 (4.4, 6.0)

<sup>a</sup> Analiżi tal-PFS fil-ġurnata li waqfet tingabar id-*data*- tal-24 ta' Lulju 2019 (segwitu medjan ta' 10,15 xhur). Analiżi 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-approcc ta' O'Brien Fleming. Il-PFS giet ivvalutata mill-BICR skont RECIST v1.1.

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

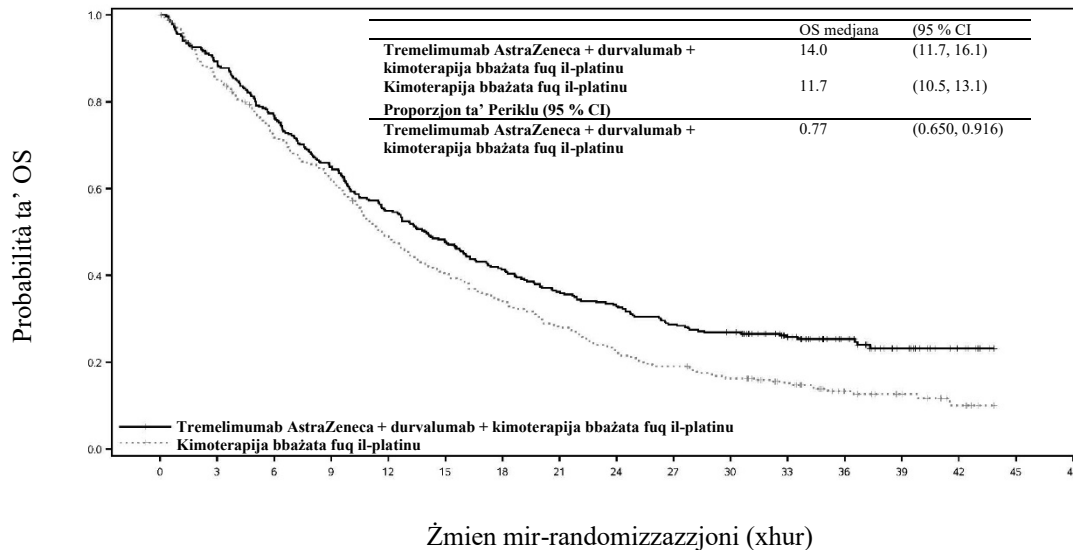
<sup>c</sup>Valur p miż-2 naħat ibbażat fuq test log-rank stratifikat skont il-PD-L1, l-istologija u l-istadju tal-marda.

<sup>d</sup>Rispons Ogġettiv Ikkonfermat.

<sup>e</sup>Analizi post-hoc.

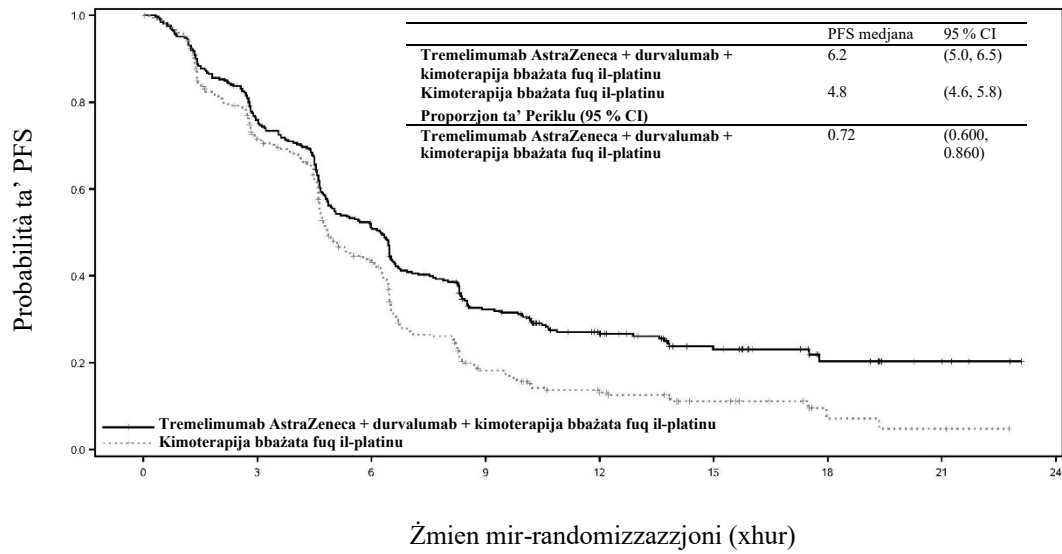
NR (*Not Reached*)=Ma Ntlaħaqx, CI (*Confidence Interval*)=Intervall ta' Kunfidenza

**Figura 1. 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
Tremelimumab AstraZeneca + 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

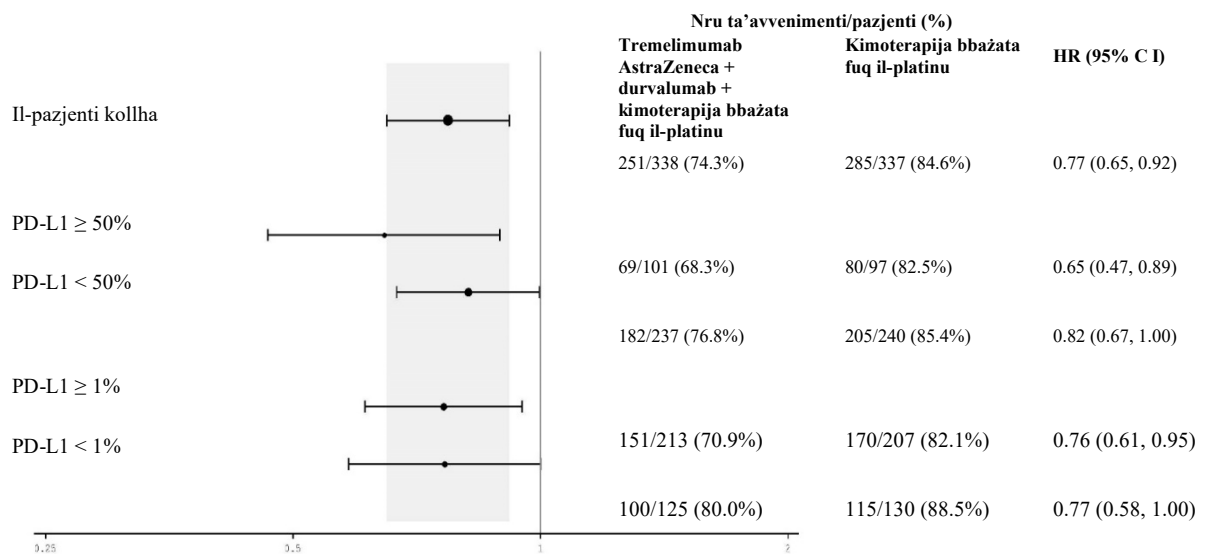
**Figura 2. Kurva Kaplan-Meier tal-PFS**



Numru ta' pazjenti f'riskju									
Xahar	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + 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 3 tiġbor fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja tal-OS skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur f'analizijiet tas-sottogruppi speċifikati minn qabel.

**Figura 3. Plott ta' Forest tal-OS skont l-espressjoni PD-L1 għal Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra kimoterapija bbażata fuq il-platinu**



## Popolazzjoni anzjana

Total ta' 75 pazjent li għandhom  $\geq 75$  sena ġew irreġistrati fil-fergħat ta' Tremelimumab AstraZeneca flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu (n=35) u ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu biss (n=40) tal-istudju POSEIDON. Ġiet osservata HR esploratorja ta' 1.05 (95% CI: 0.64, 1.71) għall-OS għal Tremelimumab AstraZeneca 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' tinstitet l-ebda konklużjoni definittiva, iżda hija ssuġġerita kawtela meta jitqies dan il-kors għall-pazjenti anzjani.

## Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bi Tremelimumab AstraZeneca f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' neoplażmi malinni (għajr it-tumuri tas-sistema nervuża ċentrali, in-neoplażmi ematopojetici u tat-tessut tal-limfojdi). Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

## **5.2 Proprjetajiet farmakokinetiċi**

Il-farmakokinetika (*pharmacokinetics* - PK) ta' tremelimumab ġiet ivvalutata bħala monoterapija u flimkien ma' durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

Il-farmakokinetika ta' tremelimumab ġiet studjata f'pazjenti b'dożi li varjaw minn 75 mg sa 750 mg (jew 10 mg/kg) mogħtija ġol-vini darba kull 4 ġimgħat jew 12-il ġimgħa bħala monoterapija. L-esponiment tal-PK żdied b'mod proporzjonali għad-doża (PK lineari) b'doži ta'  $\geq 75$  mg. L-istat fiss inkiseb wara madwar 12-il ġimgħa. Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni li inkludiet 1,605 pazjenti li rċivew monoterapija b'tremelimumab jew flimkien ma' durvalumab bi jew mingħajr kimoterapija fil-medda tad-doża ta'  $\geq 75$  mg (jew 1 mg/kg) kull 3 jew 4 ġimgħat, il-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss (*geometric mean steady-state volume of distribution* -  $V_{ss}$ ) medju ġeometriku kien ta' 6.33 L. It-tneħħija (*clearance* - CL) ta' tremelimumab naqset maż-żmien flimkien ma' durvalumab u kimoterapija li rriżultat fi tneħħija fl-istat fiss (*geometric mean steady-state clearance* -  $CL_{ss}$ ) medja ġeometrika ta' 0.309 L/jum; it-tnaqqis fis- $CL_{ss}$  ma kienx ikkunsidrat bħala klinikament rilevanti. Il-*half life* terminali medja ġeometrika kienet madwar 14.2 jiem. Il-passaġġi ta' eliminazzjoni primarji ta' tremelimumab huma l-kataboliżmu tal-proteini mis-sistema retikuloendoteljali jew dispożizzjoni medjata mit-targit.

## Popolazzjonijiet speċjali

### Età, sess, razza

L-età (22 – 97 sena), il-piż tal-ġisem (34 - 149 kg), is-sess, l-istatus tal-antikorp kontra l-mediċina (ADA) pożittiv, il-livelli tal-albumina, il-livelli ta' LDH, il-livelli tal-kreatinina, it-tip tat-tumur, ir-razza jew l-istatus ECOG/WHO ma kellhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' tremelimumab.

### Indeboliment tal-kliwi

Indeboliment tal-kliwi hafif (tneħħija tal-kreatinina (*creatinine clearance* - CrCL) 60 sa 89 mL/min) u moderat (tneħħija tal-kreatinina (CrCL) 30 sa 59 mL/min) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' tremelimumab. L-effett ta' indeboliment tal-kliwi sever (CrCL 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 tal-fwied hafif (bilirubina  $\leq$  ULN u AST  $>$  ULN jew bilirubina  $>$  1.0 sa  $1.5 \times$  ULN u kwalunkwe AST) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' tremelimumab. L-effett tal-indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina  $>$  1.5 sa  $3 \times$  ULN u kwalunkwe AST) jew indeboliment tal-fwied sever (bilirubina  $>$   $3.0 \times$  ULN u kwalunkwe AST) fuq il-PK ta' tremelimumab mhuwiex 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 epatiċi, bidla fil-funzjoni epatika mhijiex mistennija li tinfluwenza l-esponiment ta' durvalumab.

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

#### Tossikoloġija tal-annimali

Fl-istudju kroniku ta' 6 xhur fix-xadini cynomolgus, it-trattament b'tremelimumab kien assoċjat ma' inċidenza relatata mad-doża f' dijarea persistenti u raxx tal-ġilda, qoxra jew feriti miftuħa, li kienu jillimitaw id-doża. Dawn is-sinjali kliniċi kienu assoċjati wkoll ma' tnaqqis fl-aptit u fil-piż tal-ġisem u ma' limfonodi periferali minfuħa. Sejbiet istopatoloġiċi korrelati mas-sinjali kliniċi osservati kienu jinkludu infjammazzjoni kronika riversibbli fil-musrana l-għamja u fil-kolon, infiltrazzjoni ta' ċelluli mononukleari fil-ġilda u iperplażja fit-tessuti tal-limfojdi.

Ġiet osservata zieda dipendenti fuq id-doża fl-inċidenza u fis-severità ta' infiltrazzjoni ta' ċelluli mononukleari bi jew mingħajr infjammazzjoni ta' ċelluli mononukleari fil-glandola tal-bżieq, fil-frixa (aċinar), fit-tirojde, fil-paratirojde, fl-adrenali, fil-qalb, fl-esofagu, fl-ilsien, fiż-żona periportali tal-fwied, fil-muskolu skeletriku, fil-prostata, fl-utru, fil-pitwitarja, fl-għajn (konguntiva, muskoli extra okulari), u fil-plexus korojda li tal-moħħ. Ma nstab l-ebda NOAEL f'dan l-istudju b'annimali ttrattati bl-aktar doża baxxa ta' 5 mg/kg/ġimgħa li kienujeħtieġu kura ta' appoġġ. Din id-doża pprovdiet margini tas-sigurtà bbażat fuq l-esponiment ta' 3 meta mqabbel mal-esponiment klinikament rilevanti (b'kusniderazzjoni tad-differenza fil-qawwa bejn l-ispeċi).

#### Karċinoġeniċità u mutaġeniċità

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

#### Tossikoloġija riproduttiva

Ġiet osservata infiltrazzjoni ta' ċelluli mononukleari fil-prostata u fl-utru fi studji ta' tossiċità b'doži ripetuti. Peress li ma sarux studji dwar il-fertilità tal-annimali bi tremelimumab, ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet għall-fertilità mhijiex magħrufa. Fi studji dwar ir-riproduzzjoni, l-għoti ta' tremelimumab lil xadini Cynomolgus tqal matul il-perjodu tal-organoġenezi ma ġiex assoċjat ma' tossiċità materna jew ma' effetti ta' telf ta' tqala, il-piż tal-feti, jew abnormalitajiet 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-injezzjoni

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

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

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

#### Kunjett mhux miftuħ

4 snin

#### Soluzzjoni dilwita

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

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-ħinijiet tal-ħżin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel 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 asettici kkontrollati u vvalidati.

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

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (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

1.25 ml ta' koncentrat f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 ta' 2 mL b'tapp elastomeriku u sigill tal-aluminju vjola tat-tip flip-off li fih 25 mg tremelimumab. Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

15-il ml ta' koncentrat f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 ta' 20 mL b'tapp elastomeriku u sigill tal-aluminju blu skur tat-tip flip off li fih 300 mg tremelimumab. Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

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

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

#### Preparazzjoni tas-soluzzjoni

Tremelimumab AstraZeneca jiġi fornut f'kunjett ta' doża waħda u ma fih l-ebda preservattiv, għandha tiġi osservata teknika asettika.

- Spezzjona l-prodott mediċinali viżwalment għal xi materja partikolata u bdil fil-kulur. Tremelimumab AstraZeneca huwa soluzzjoni ċara għal ftit opalesxenti, bla kulur għal ftit safra. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, ta' kulur differenti jew jekk tosserva partikoli viżibbli. Thawwadx il-kunjett.
- Iġbed il-volum meħtieġ mill-kunjett(i) ta' Tremelimumab AstraZeneca u poġġih f'borża intravenuża li fiha sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni, jew glucose 50 mg/ml (5 %) soluzzjoni għall-injezzjoni. Ħallat is-soluzzjoni dilwita billi



taqlibha bil-mod ta' taht fuq. Il-koncentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 0.1 mg/ml u 10 mg/ml. Tagħmilx is-soluzzjoni fil-friza u thawwadhiex.

- Għandha tinghata attenzjoni biex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjonijiet ippreparati.
- Iddahhalx il-labra mill-ġdid fil-kunjett wara li tkun ġbidt il-prodott mediċinali.
- Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża li jkun fadal fil-kunjett.

#### Għoti

- Aġti s-soluzzjoni għall-infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 60 minuta permezz ta' linja ġol-vini li jkun fiha filtru sterili *in-line* ta' rbit baxx mal-proteini ta' 0.2 jew 0.22 mikron.
- Tagħtix flimkien prodotti mediċinali oħra 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. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/22/1712/001 kunjett ta' 25 mg  
EU/1/22/1712/002 kunjett ta' 300 mg

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

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI 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 BIJOĠĠIKA ATTIVA/I 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-manifattur 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 OHRA 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 mniżżla 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-tqeghid 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)**

Il-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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 għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Tremelimumab AstraZeneca f'kull Stat Membru, il-MAH se jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inklużi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspekt ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti. Il-miżura addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji hija mmirata biex iżżid l-għarfien u tipprovdi informazzjoni dwar is-sintomi ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistemi immunitarja.

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

- Kard tal-pazjenti

Il-messaġġi ewlenin tal-Kard tal-Pazjenti jinkludu:

- Twissija li jistgħu jseħħu reazzjoni avversi medjati mis-sistema immunitarja (f'termini li jinftiehem minn kulhadd) u li jistgħu jkunu serji
- Deskrizzjoni tas-sintomi ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immunitarja
- Tfakkira biex jikkuntattjaw fornitur professjonist tal-kura tas-saħħa immedjatament biex jiddiskutu sinjali u sintomi
- Spazju għad-dettalji ta' kuntatt tal-preskrivent
- Tfakkira biex ikollhom il-kard fuqhom f'kull hin.

**ANNEX 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**

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
tremelimumab

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

ml wiehed ta' konċentrat fih 20 mg ta' tremelimumab.  
Kunnett wiehed ta' 1.25 ml ta' konċentrat fih 25 mg ta' tremelimumab.  
Kunnett wiehed ta' 15-il 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-il ml

Kunnett 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għal 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 jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ.  
Tagħmlux fil-friza.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Iżvezja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/22/1712/001 kunjett ta' 25 mg  
EU/1/22/1712/002 kunjett ta' 300 mg

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**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**

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat sterili  
tremelimumab  
IV

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

25 mg/1.25 ml  
300 mg/15-il ml

**6. OHRAJN**

AstraZeneca

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni tremelimumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett 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 tingħata din il-mediċina minhabba li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

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

#### 1. X'inhu Tremelimumab AstraZeneca u għalxiex jintuża

Tremelimumab AstraZeneca huwa mediċina kontra l-kanċer. Dan fih is-sustanza attiva tremelimumab, li hija tip ta' mediċina msejha *antikorp monoklonali*. Din il-mediċina hija mfassla biex tagħraf sustanza targit speċifika fil-ġisem. Tremelimumab AstraZeneca jaħdem billi jgħin lis-sistema immunitarja tiegħek tiġġieled il-kanċer tiegħek.

Tremelimumab AstraZeneca jintuża biex jittratta tip ta' kanċer tal-pulmun (kanċer tal-pulmun avvanzat taċ-ċelluli li mhumiex zgħar) fl-adulti. Dan se jintuża flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer (durvalumab u kimoterapija).

Peress li Tremelimumab AstraZeneca se jingħata flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer, huwa importanti li inti taqra wkoll il-fuljett ta' taghrif għal dawn il-mediċini l-oħra. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Tremelimumab AstraZeneca jew għaliex din il-mediċina giet preskritta lilek, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Tremelimumab AstraZeneca

##### M'għandekx tingħata Tremelimumab AstraZeneca

- jekk inti allergiku għal tremelimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata Tremelimumab AstraZeneca jekk:

- għandek marda awtoimmuni (marda fejn is-sistema immunitarja tal-ġisem tattakka ċ-ċelluli tagħha stess);
- kellek trapjant ta' organu;

- għandek problemi fil-pulmun jew bin-nifs;
- għandek problemi fil-fwied.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, **kellem lit-tabib tiegħek** qabel ma tingħata Tremelimumab AstraZeneca.

Meta tingħata Tremelimumab AstraZeneca, jista' jkollok xi **effetti sekondarji serji**.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċini oħra li jipprevjenu kumplikazzjonijiet aktar severi u biex jgħinu jnaqqsu s-sintomi tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jdedwem id-doża li jmiss ta' Tremelimumab AstraZeneca jew iwaqqaf it-trattament tiegħek bi Tremelimumab AstraZeneca. **Kellem lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

- sogħla ġdida jew li tmur għall-aġġar; qtugħ ta' nifs; uġiġħ fis-sider (jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-**pulmun**)
- thossok imdardar (nawsja) jew rimettar; thossok inqas bil-ġuħ; uġiġħ fin-naħa tal-lemin tal-istonku tiegħek; sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn; ħedla; awrina skura jew ħruġ ta' demm jew titbengiel aktar malajr mis-soltu (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-**fwied**)
- dijarea jew movimenti tal-musrana aktar mis-soltu; ippurgar li jkun iswed, kulur il-qatran jew iwahħal bid-demm jew bil-mukus; uġiġħ jew sensitività severa fl-istonku (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-**imsaren**, jew toqba fl-imsaren)
- taħbit tal-qalb mgħaġġel; għeja estrema; zieda fil-piż jew telf fil-piż; sturdament jew iħossok ħażin; telf tax-xaġġar; thoss il-bard; stitikezza; uġiġħ ta' ras li ma jitlaqx jew uġiġħ ta' ras mhux tas-soltu (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-**glandoli**, speċjalment it-tirojde, dawk adrenalni, pitwitarji jew il-frixa)
- thossok aktar bil-ġuħ jew bl-ghatx mis-soltu; tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss mis-soltu; livell għoli ta' zokkor fid-demm; tieħu nifs mgħaġġel u fil-fond; konfużjoni; jew riħa ħelwa fin-nifs tiegħek; toġhma ħelwa jew metallika f'ħalqek jew riħa differenti tal-awrina jew l-għaraq tiegħek (jistgħu jkunu sinjali ta' **dijabete**)
- tnaqqis fl-ammont tal-awrina li tgħaddi (jista' jkun sinjal ta' infjammazzjoni tal-**kliewi**)
- raxx; ħakk; infafet tal-ġilda jew ulċeri fil-ħalq jew fuq ucuħ niedja oħra (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-**ġilda**)
- uġiġħ fis-sider; qtugħ ta' nifs; taħbit tal-qalb irregolari (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-**muskolu tal-qalb**)
- uġiġħ, jew dgħufija fil-muskoli jew għeja malajr tal-muskoli (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni jew problemi oħra tal-**muskoli**)
- dehxieta ta' bard jew roġħda, ħakk jew raxx, fwawar, qtugħ ta' nifs jew tharħir, sturdament jew deni (jistgħu jkunu sinjali ta' **reazzjonijiet relatati mal-infużjoni**)
- aċċessjonijiet; ebusija tal-għonq; uġiġħ ta' ras; deni, dehxieta ta' bard; rimettar; sensitività tal-għajnejn għad-dawl; konfużjoni u nġhas (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-**moħħ** jew tal-membrana madwar il-moħħ u s-**sinsla tad-dahar**)
- uġiġħ, dgħufija, u paralizi fl-idejn, fis-saqajn jew fid-dirġajnejn (jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tan-**nervituri**, sindrome ta' Guillain-Barré)
- ħruġ ta' demm (mill-immieher jew mill-ħanek) u/jew tbengiel (jistgħu jkunu sinjali ta' **għadd baxx ta' pjastrini tad-demm**)

**Kellem lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi mnizzlin hawn fuq.

### Tfal u adolexxenti

Tremelimumab AstraZeneca m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

### Mediċini oħra u Tremelimumab AstraZeneca

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini magħmula mill-ħxejjex u mediċini miksuba mingħajr riċetta.

### Tqala u fertilità

Din il-medicina **mhijiex rakkomandata waqt it-tqala**. Ghid lit-tabib tieghek jekk inti tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Jekk inti mara li tista' tohroġ tqila għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'Tremelimumab AstraZeneca u għal tal-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża tieghek.

### **Treddigh**

Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tredda'. Mhux magħruf jekk Tremelimumab AstraZeneca jgħaddix għal ġol-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Tista' tinghata parir biex ma treddax waqt it-trattament u għal tal-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża tieghek.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tremelimumab AstraZeneca aktarx ma jaffettwalekx il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, jekk ikollok effetti sekondarji li jaffettwaw il-ħila tieghek biex tikkoncentra u tirreagixxi, għandek toqgħod attent meta ssuq jew thaddem magni.

### **Tremelimumab AstraZeneca fih kontenut baxx ta' sodju**

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

## **3. Kif tinghata Tremelimumab AstraZeneca**

Tremelimumab AstraZeneca se jingħatalek fi sptar jew klinika taħt is-superviżjoni ta' tabib bl-esperjenza.

Dan jingħata flimkien ma' durvalumab u kimoterapija.

Id-doża rakkomandata:

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

It-tabib tieghek se jagħtik Tremelimumab AstraZeneca bħala dripp ġol-vina tieghek (infużjoni) għal madwar siegħa.

Normalment ikollok total ta' 5 doži ta' Tremelimumab AstraZeneca. L-ewwel 4 doži jingħataw fil-ġimgha 1, 4, 7 u 10. Normalment, il-ħames doża mbagħad tingħata 6 ġimghat wara, f'ġimgha 16. It-tabib tieghek se jiddeciedi eżattament kemm għandek bżonn trattamenti.

Meta Tremelimumab AstraZeneca jingħata flimkien ma' durvalumab u kimoterapija, l-ewwel se tingħata Tremelimumab AstraZeneca mbagħad durvalumab u wara l-kimoterapija.

### **Jekk ma tmurx għal appuntament biex tirċievi Tremelimumab AstraZeneca**

Huwa importanti ħafna li ma taqbiżx doża ta' din il-medicina. Jekk ma tmurx għal appuntament, **ċempel lit-tabib tieghek minnufih** biex tiskeda l-appuntament tieghek mill-ġdid.

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

Meta tirċievi Tremelimumab AstraZeneca, 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 irrapporati fi studju kliniku b'pazjenti li kienu qed jirċievu Tremelimumab AstraZeneca flimkien ma' durvalumab u kimoterapija:

**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-demmm
- għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm
- għadd baxx ta' pjastrini
- glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed li tista' tikkawża għeja jew żieda fil-piż
- tnaqqis fl-aptit
- sogħla
- nawsja
- dijarea
- rimettar
- stitikezza
- testijiet tal-fwied anormali (żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda 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-influenza
- infezzjoni fungali fil-ħalq
- għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm b'sinjali ta' deni
- għadd baxx taċ-ċelloli ħomor tad-demmm, taċ-ċelloli 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 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 (mijalġja)
- testijiet anormali tal-funzjoni tal-kliewi (żieda fil-kreatinina fid-demmm)
- uġiġħ meta tgħaddi l-awrina (diżurja)
- nefħa tas-saqajn (edema periferali)
- reazzjoni għall-infużjoni tal-medicina li tista' tikkawża deni jew fwawar

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

- infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artab tal-ħalq

- għadd baxx ta' pjastrini b'sinjali ta' ħruġ ta' demm u tbengil eċċessivi (tromboċitopenija immunitarja)
- dijabete insipidus
- dijabete mellitus tat-tip 1
- infjammazzjoni tal-moħħ (encefalite)
- 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.

### **Effetti sekondarji oħra 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 tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji mnizzla hawn fuq.

### **Rapportar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. 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 mnizzla 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 Tremelimumab AstraZeneca**

Tremelimumab AstraZeneca se jingħatalek fi sptar jew klinika u l-professjonist tal-kura tas-saħħa se jkun responsabbli għall-ħżin tiegħu.

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett 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 oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax jekk din il-medicina tkun imċajpra, tkun biddlet il-kulur jew ikun fiha partikoali viżibbli.

Taħzinx xi porzjon mhux użat tas-soluzzjoni għall-infużjoni biex terġa' tużah. Kull fdal tal-medicina li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tagħha għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

## **X'fih Tremelimumab AstraZeneca**

Is-sustanza attiva hi tremelimumab.

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

Kull kunjett fih jew 300 mg ta' tremelimumab fi 15-il mL ta' konċentrat jew 25 mg ta' tremelimumab f'1.25 mL ta' konċentrat.

Is-sustanzi mhux attivi huma: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, disodium edetate dihydrate (ara sezzjoni 2 "Tremelimumab AstraZeneca fih kontenut baxx ta' sodju", polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

## **Kif jidher Tremelimumab AstraZeneca u l-kontenut tal-pakkett**

Tremelimumab AstraZeneca konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa soluzzjoni sterili, mingħajr preservattivi, ċara għal ftit opalesxenti, bla kulur għal ftit safra, mingħajr partikuli viżibbli.

Dan jiġi f'pakketti li fihom jew kunjett tal-ħġieġ wiehed ta' 1.25 mL ta' konċentrat jew kunjett tal-ħġieġ wiehed ta' 15-il mL ta' konċentrat.

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

## **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Iżvezja

## **Manifattur**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
L-Iżvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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 79 363 2222

### **Eesti**

### **Norge**



AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

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  
Tel: +353 1609 7100

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**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 9801 1

**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-ahhar 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-infuzjoni

- Il-prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal partikoli u bidla fil-kulur qabel l-għoti. Il-konċentrat huwa soluzzjoni ċara għal opalexxenti, bla kulur għal ftit

safra, mingħajr partikoli viżibbli. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, tkun biddlet il-kulur jew jekk tosserva partikuli viżibbli.

- Thawwadx il-kunjett.
- Iġbed il-volum meħtieġ tal-konċentrat mill-kunjett(i) u poġġih f'borża intravenuża li fiha sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni jew glucose 50 mg/ml (5 %) soluzzjoni għall-injezzjoni, biex tipprepara soluzzjoni dilwita b'koncentrazzjoni finali li tvarja minn 0.1 sa 10 mg/ml. Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha bil-mod ta' taht fuq.
- Ladarba jiġi dilwit, uża l-prodott mediċinali immedjatament. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex titpoġġa fil-friza. Jekk ma tintużax immedjatament, il-hin totali mit-titqib tal-kunjett sal-bidu tal-ghoti m'għandux jaqbez l-24 siegħa f'temperatura ta' 2° C sa 8 °C jew 12-il siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25 °C). Jekk jinżammu fi frigg, il-boroż intravenużi għandhom jinħargu u jithallew jilhqg temperatura ambjentali qabel l-użu. Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni għol-vini fuq perjodu ta' siegħa permezz ta' filtru sterili *in-line* ta' rbit baxx mal-proteini ta' 0.2 jew 0.22 mikron.
- Tagħtix flimkien prodotti mediċinali oħra permezz tal-istess linja tal-infużjoni.
- Tremelimumab AstraZeneca huwa doża waħda. Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża 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.