Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall-Imjudo, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/PSUSA/00011038/202404) qed jiġu immarkati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imjudo>

**ANNESS 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi.

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

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

Kunjett wieħed ta’ 1.25 ml ta’ konċentrat fih 25 mg ta’ tremelimumab.

Kunjett wieħed ta’ 15 ml ta’ konċentrat fih 300 mg ta’ tremelimumab.

Tremelimumab huwa antikorp monoklonali tal-bniedem IgG2a ta’ immunoglobulina G2 li jaġixxi kontra antiġen 4 tal-limofiċiti T ċitotossiċi (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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

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

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

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

IMJUDO flimkien ma’ durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta’ adulti bil-kanċer tal-pulmun taċ-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 irid jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b’esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Pożoloġija

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

Meta IMJUDO jingħata flimkien ma’ aġenti terapewtiċi oħra, irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) tal-aġenti terapewtiċi għal aktar informazzjoni.

**Tabella 1. Doża rakkomandata ta’ IMJUDO**

| **Indikazzjoni**  | **Dożaġġ irrakkomandat ta’ IMJUDO**  | **Tul tat-Terapija**  |
| --- | --- | --- |
| HCC avvanzata jew li ma tistax titneħħa | IMJUDO 300 mgabħala doża waħda mogħtija flimkien ma’ durvalumab 1500 mga fiċ-Ċiklu 1/Jum 1,segwita b’monoterapija b’durvalumab kull 4 ġimgħat. | Sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. |
| NSCLC metastatiku | Matul il-kimoterapija bil-platinu:75 mgb flimkien ma’ durvalumab 1 500 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimgħat (21 jum) għal 4 ċikli (12-il ġimgħa).Wara kimoterapija bil-platinu:Durvalumab 1 500 mg kull 4 ġimgħat u terapija ta’ manteniment ta’ pemetrexed ibbażata fuq l-istoloġijac kull 4 ġimgħat.Għandha tingħata l-ħames doża ta’ IMJUDO 75 mgd,e f’ġimgħa 16 flimkien mas-6 doża ta’ durvalumab. | Sa massimu ta’ 5 dożi. Il-Pazjenti jistgħu jirċievu inqas minn ħames dożi ta’ IMJUDO flimkien ma’ durvalumab 1 500 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu jekk ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċetabbli. |

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

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

c Ikkunsidra l-għoti ta’ manteniment ta’ pemetrexed għal pazjenti b’tumuri mhux skwamużi li rċivew trattament b’pemetrexed u b’carboplatin/cisplatin matul l-istadju tal-kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

d Fil-każ ta’ posponiment(i) tad-doża, tista’ tingħata l-ħames doża ta’ IMJUDO wara Ġimgħa 16, flimkien ma’ durvalumab.

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

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

Il-linji gwida għall-immaniġġjar ta’ reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immunitarja huma deskritti fit-Tabella 2 (irreferi għal sezzjoni 4.4 għal aktar rakkomandazzjonijiet tal-ġestjoni u informazzjoni dwar il-monitoraġġ u l-evalwazzjoni). Irreferi wkoll għall-SmPC għal durvalumab.

**Tabella 2.** **Modifiki tat-trattament għal IMJUDO flimkien ma’ durvalumab**

| **Reazzjonijiet avversi** | **Severità**a | **Modifika fit-trattament** |
| --- | --- | --- |
| Pulmonite medjata mis-sistema immunitarja/mard interstizjali tal-pulmun | Grad 2 | Żomm id-dożab |
| Grad 3 jew 4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Epatite medjata mis-sistema immunitarja | ALT jew AST > 3 - ≤ 5 x ULN jew bilirubina totali > 1.5 - ≤ 3 x ULN | Żomm id-dożab |
| ALT jew AST > 5 -≤ 10 x ULN | Żomm durvalumab u waqqaf b’mod permanenti IMJUDO (meta xieraq) |
| ALT jew AST > 3 x ULN fl-istess ħin u bilirubina totali > 2 x ULNc | Waqqaf b’mod permanenti |
| ALT jew AST > 10 x ULN jew bilirubina totali > 3 x ULN |
| Epatite medjata mis-sistema immunitarja fl-HCC (jew involviment ta’ tumur sekondarju tal-fwied b’livelli mhux normali fil-linja bażi)d | ALT jew AST > 2.5 - ≤ 5 x BLV u ≤ 20 x ULN | Żomm id-dożab |
| ALT jew AST > 5 - 7 x BLV u ≤ 20 x ULNjewALT jew AST 2.5 - 5 x BLV u ≤ 20 X ULN fl-istess ħin u bilirubina totali ta’ > 1.5 - < 2 x ULNc | Żomm durvalumab u waqqaf b’mod permanenti IMJUDO (meta xieraq) |
| ALT jew AST > 7 x BLV jew > 20 x ULNskont liema jseħħ l-ewweljew bilirubina > 3 x ULN | Waqqaf b’mod permanenti |
| Kolite jew dijarea medjata mis-sistema immunitarja | Grad 2 | Żomm id-dożab |
| Grad 3 jew 4 | Waqqaf b’mod permanentie |
| Perforazzjoni intestinali | KWALUNKWE grad | Waqqaf b’mod permanenti |
| Ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja, tirojdite | Grad 2-4 | Żomm id-doża sakemm tkun klinikament stabbli |
| Ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja  | Grad 2-4 | L-ebda bidla |
| Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja,ipofiżite/ipopitwitariżmu | Grad 2-4 | Żomm id-doża sakemm tkun klinikament stabbli |
| Dijabete ta’ Tip 1 medjata mis-sistema immunitarja  | Grad 2-4 | L-ebda bidla |
| Nefrite medjata mis-sistema immunitarja  | Grad 2 bil-kreatinina fis-serum ta’ > 1.5-3 x (ULN jew il-linja bażi) | Żomm id-dożab |
| Grad 3 bil-kreatinina fis-serum ta’ > 3 x fil-linja bażi jew > 3-6 x ULN; Grad 4 bil-kreatinina fis-serum ta’ > 6 x ULN | Waqqaf b’mod permanenti |
| Raxx jew dermatite medjati mis-sistema immunitarja (inkluż pemfigojd)  | Grad 2 għal > ġimgħa jew Grad 3 | Żomm id-dożab |
| Grad 4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Mijokardite medjata mis-sistema immunitarja  | Grad 2-4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Mijożite/polimijożite/rabdomijoliżi medjati mis-sistema immunitarja | Grad 2 jew 3 | Żomm id-dożab,f |
| Grad 4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni | Grad 1 jew 2 | Waqqaf jew naqqas ir-rata tal-infużjoni |
| Grad 3 jew 4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Majastenja gravis medjata mis-sistema immunitarja  | Grad 2-4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Mjelite trasversa medjata mis-sistema immunitarja  | Kwalunkwe grad | Waqqaf b’mod permanenti |
| Meninġite medjata mis-sistema immunitarja | Grad 2 | Żomm id-dożab |
| Grad 3 jew 4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Enċefalite medjata mis-sistema immunitarja | Grad 2-4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Sindrome Guillain-Barré medjata mis-sistema immunitarja | Grad 2-4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Reazzjonijiet avversi oħra medjati mis-sistema immunitarjag | Grad 2 jew 3 | Żomm id-dożab |
| Grad 4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Reazzjonijiet avversi mhux medjati mis-sistema immunitarja | Grad 2 u 3 | Żomm id-doża sa ≤ Grad 1 jew irritorna għal-linja bażi |
| Grad 4 | Waqqaf b’mod permanentih |

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

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

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

d Jekk l-AST u l-ALT ikunu inqas minn jew daqs il-ULN fil-linja bażi f’pazjenti b’involviment tal-fwied, żomm jew waqqaf b’mod permanenti durvalumab abbażi ta’ rakkomandazzjonijiet għall-epatite mingħajr l-ebda involviment tal-fwied.

e Waqqaf b’mod permanenti IMJUDO għal Grad 3; madankollu, it-trattament b’durvalumab jista’ jitkompla ladarba jgħaddi l-avveniment.

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

g Tinkludi tromboċitopenija immuni, pankreatite, ċistite mhux infettiva, artrite medjata mill-immunità, uveite u polimijalġija rewmatika.

h Bl-eċċezzjoni ta’ anormalitajiet tal-laboratorju ta’ Grad 4, li d-deċiżjoni dwar jekk jitwaqqafx it-trattament għandha tkun ibbażata fuq sinjali/sintomi kliniċi li jiġu magħhom u ġudizzju kliniku.

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Anzjani*

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

*Indeboliment tal-kliewi*

Mhuwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta’ IMJUDO f’pazjenti b’indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi. M’hemmx biżżejjed *data* dwar pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi biex wieħed jasal għal konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

*Indeboliment tal-fwied*

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

*Popolazzjoni pedjatrika*

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

Metodu ta’ kif għandu jingħata

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

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

*IMJUDO flimkien ma’ durvalumab*

Għal avvanzata jew uHCC, metaIMJUDO jingħata flimkien ma’ durvalumab, għati IMJUDO bħala infużjoni fil-vini separata qabel durvalumab fl-istess ġurnata. Irreferi għall-SmPC għal informazzjoni dwar l-għoti ta’ durvalumab.

*IMJUDO flimkien ma’ u kimoterapija bbażata fuq il-platinu*

Għal NSCLC, meta IMJUDO jingħata flimkien ma’ durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu, IMJUDO jingħata l-ewwel, segwit minn durvalumab u mbagħad minn kimoterapija bbażata fuq il-platinu fil-jum tad-dożaġġ.

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

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

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

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Irreferi għal sezzjoni 4.2, it-Tabella 2 għall-modifiki rakkomandati fit-trattament. Għal reazzjonijiet avversi suspettati medjati mis-sistema immunitarja, għandha ssir evalwazzjoni adegwata biex tikkonferma l-etjoloġija jew teskludi etjoloġiji alternattivi. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, IMJUDO flimkien ma’ durvalumab għandu jitwaqqaf u għandhom jingħataw il-kortikosterojdi.Wara li jkun hemm titjib għal ≤ Grad 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu b’mod gradwali u jibqgħu jingħataw għal perjodu ta’ mill-inqas xahar. Ikkunsidra li żżid id-doża tal-kortikosterojdi u/jew tuża immunosoppressanti sistemiċi addizzjonali jekk ikun hemm aggravar jew ma jkun hemm l-ebda titjib.

Traċċabilità

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

Pulmonite medjata mis-sistema immunitarja

Pulmonite medjata mis-sistema immunitarja jew mard interstizjali tal-pulmun, iddefiniti bħala li jirrikjedu l-użu ta’ kortikosterodji sistemiċi u bl-ebda kawża alternattiva ċara, seħħew f’pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma’ durvalumab, jew ma’ durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ pulmonite. Suspett ta’ pulmonite għandu jiġi kkonfermat permezz ta’ immaġnijiet radjografiċi u b’etjoloġiji infettivi u relatati mal-mard oħra esklużi, u ġestit kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2. Għal avvenimenti ta’ Grad 2, għandha tinbeda doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis gradwali fid-doża. Għal avvenimenti ta’ Grad 3 jew 4, għandha tinbeda doża inizjali ta’ 2-4 mg/kg/jum methylprednisolone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis gradwali fid-doża.

Epatite medjata mis-sistema immunitarja

Epatite medjata mis-sistema immunitarja, iddefinita bħala li tirrikjedi l-użu ta’ kortikosterodji sistemiċi u bl-ebda kawża alternattiva ċara, seħħet f’pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma’ durvalumab, jew ma’ durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Immonitorja l-livelli ta’ aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin totali, u alkaline phosphatase qabel il-bidu tat-trattament u qabel kull infużjoni sussegwenti. Monitoraġġ addizzjonali għandu jiġi kkunsidrat ibbażat fuq evalwazzjoni klinika. Epatite medjata mis-sistema immunitarja għandha tiġi ġestita kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża għall-gradi kollha.

Kolite medjata mis-sistema immunitarja

Kolite jew dijarea medjati mis-sistema immunitarja, iddefiniti bħala li jirrikjedu l-użu ta’ kortikosterodji sistemiċi u bl-ebda kawża alternattiva ċara, seħħew f’pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma’ durvalumab, jew ma’ durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Perforazzjoni intestinali u perforazzjoni intestinali kbira ġew irrapportati f’pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma’ durvalumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ kolite/dijarea u perforazzjoni intestinali u ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża għall-Gradi 2-4. Ikkonsulta kirurgu immedjatament jekk ikun hemm suspett ta’ perforazzjoni intestinali ta’ KWALUNKWE grad.

Endokrinopatiji medjati mis-sistema immunitarja

*Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite relatati mas-sistema immunitarja*

Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite medjati mis-sistema immunitarja seħħew f’pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma’ durvalumab, jew ma’ durvalumab u kimoterapija, u l-ipotirojdiżmu jista’ jsegwi l-ipertirojdiżmu (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal testijiet tal-funzjoni anormali tat-tirojde qabel u perjodikament matul it-trattament u kif indikat abbażi ta’ evalwazzjoni klinika. Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite medjati mis-sistema immunitarja għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandatfis-sezzjoni 4.2. Għal ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja, ibda sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde kif indikat klinikament għall-Gradi 2-4. Għal ipertirojdiżmu/tirojdite medjati mis-sistema immunitarja, tista’ tiġi implimentata ġestjoni sintomatika għall-Gradi 2-4.

*Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja*

Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja seħħet f’pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma’ durvalumab, jew ma’ durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta’ insuffiċjenza adrenali. Għal insuffiċjenza adrenali sintomatika, il-pazjenti għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża u sostituzzjoni tal-ormoni kif indikat klinikament għall-Gradi 2-4.

*Dijabete ta’ tip 1 medjata mis-sistema immunitarja*

Dijabete ta’ tip 1 medjata mis-sistema immunitarja, li tista’ l-ewwel tippreżenta ruħha bħala ketoaċidożi dijabetika li tista’ tkun fatali jekk ma tiġix identifikata kmieni, seħħet f’pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab ma’ durvalumab, jew ma’ durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi tad-dijabete ta’ tip 1. Għall-pazjenti bid-dijabete ta’ tip 1 sintomatika, il-pazjenti għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2. Jista’ jinbeda trattament bl-insulina kif indikat klinikament għall-Gradi 2-4.

*Ipofożite/ipopitwitariżmu medjati mis-sistema immunitarja*

Ipofożite/ipopitwitariżmu medjati mis-sistema immunitarja seħħew f’pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma’ durvalumab, jew ma’ durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta’ ipofożite jew ipopitwitariżmu. Għal ipofożite jew ipopitwitariżmu sintomatiku, il-pazjenti għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża u sostituzzjoni tal-ormoni kif indikat klinikament għall-Gradi 2-4.

Nefrite medjata mis-sistema immunitarja

Nefrite medjata mis-sistema immunitarja, iddefinita bħala li tirrikjedi l-użu ta’ kortikosterodji sistemiċi u bl-ebda kawża alternattiva ċara, seħħet f’pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma’ durvalumab, jew ma’ durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal testijiet tal-funzjoni anormali tal-kliewi qabel u perjodikament matul it-trattament u ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża għall-Gradi 2-4.

Raxx medjat mis-sistema immunitarja

Raxx jew dermatite medjati mis-sistema immunitarja (inkluż pemfigojd), iddefiniti bħala li jirrikjedu l-użu ta’ kortikosterodji sistemiċi u mingħajr ebda etjoloġija alternattiva ċara, seħħew f’pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma’ durvalumab, jew ma’ durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Ġew irrapportati avvenimenti tas-Sindromu ta’ Stevens-Johnson jew nekroliżi epidermali tossika f’pazjenti ttrattati bl-inibituri PD-1 u CTLA-4. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ raxx jew dermatite u ġestiti kif irrakkomandatfis-sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża għall-Grad 2 > ġimgħa jew għall-Grad 3 u 4.

Mijokardite medjata mis-sistema immunitarja

Mijokardite medjata mis-sistema immunitarja, li tista’ tkun fatali, seħħet f’pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma’ durvalumab, jew ma’ durvalumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ mijokardite medjata mis-sistema immunitarja u ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 2-4 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża għall-Gradi 2-4. Jekk ma jkunx hemm titjib fi żmien jumejn sa 3 ijiem minkejja l-kortikosterojdi, ibda minnufih terapija immunosoppressiva addizzjonali. Ladarba jgħaddu s-sintomi (Grad 0), il-kortikosterojdi għandhom jibdew jitnaqqsu b’mod gradwali u jibqgħu jingħataw għal perjodu ta’ mill-inqas xahar.

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 mmaniġġati 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 potenzjali oħra medjati mis-sistema immunitarja. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin relatati mas-sistema immunitarja ġew osservati f’pazjenti ttrattati b’tremelimumab flimkien ma’ durvalumab, jew ma’ durvalumab u kimoterapija: majestenja gravis, mjelite trasversa, mijożite, polimijożite, rabdomijoliżi, meninġite, enċefalite, is-sindromu ta’ Guillain‑Barré, tromboċitopenija immuni, ċistite mhux infettiva, artrite medjata mill-immunità, uveite u polimijalġija rewmatika (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi u għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti bi tnaqqis gradwali fid-doża għall-Gradi 2-4.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni ġew irrapportati f’pazjenti li kienu qed jirċievu tremelimumab flimkien ma’ durvalumab (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2. Għal severità ta’ Grad 1 jew 2, tista’ tikkunsidra mediċini minn qabel għall-profilassi ta’ reazzjonijiet tal-infużjoni sussegwenti. Għal Grad 3 jew 4, immaniġġja reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni skont l-istandard istituzzjonali, linji gwida xierqa dwar il-prassi klinika u/jew linji gwida tas-soċjetà.

Prekawzjoni speċifika għall-marda

*NSCLC metastatiku*

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

Pazjenti esklużi minn studji kliniċi

*HCC avvanzata jew li ma tistax titneħħa*

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

*NSCLC metastatiku*

Il-pazjenti b’dawn li ġejjin ġew esklużi mill-istudji kliniċi: marda awtoimmuni attiva jew dokumentata minn qabel; metastażi fil-moħħ attivi u/jew mhux trattati; storja medika ta’ immunodefiċjenza; għoti ta’immunosuppressjoni sistemika fi żmien 14-il jum qabel il-bidu ta’ tremelimumab jew durvalumab, għajr doża fiżjoloġika ta’ kortikosterojdi sistemiċi (< 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 ħaj 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 “ħieles mis-sodium”.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

L-użu ta’ kortikosterodji sistemiċi jew immunosuppressanti qabel ma jinbeda tremelimumab, ħlief id-doża fiżjoloġika ta’ kortikosterodji sistemiċi (≤ 10 mg/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti), mhuwiex irrakkomandat minħabba l-interferenza potenzjali tagħhom mal-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta’ tremelimumab. Madankollu, jistgħu jintużaw kortikosterodji sistemiċi jew immunosuppressanti oħra wara li jinbeda tremelimumab biex jiġu ttrattati reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja (ara sezzjoni 4.4).

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

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

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

Tqala

M’hemmx *data* dwar l-użu ta’ tremelimumab f’nisa tqal. Abbażi tal-mekkaniżmu ta’ azzjoni tiegħu, u t-trasferiment plaċentali ta’ IgG2 uman, tremelimumab għandu l-potenzjal li jaffettwa ż-żamma tat-tqala u jista’ jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta’ dannu diretti jew indiretti fejn tidħol it-tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). IMJUDO mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala u f’nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jużawx kontraċettiv effettiva matul it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża.

Treddigħ

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

Fertilità

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

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Tremelimumab m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

*IMJUDO flimkien ma’ durvalumab*

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

L-aktar reazzjonijiet avversi severi komuni (> 3 %) (NCI CTCAE Grad ≥ 3) kienu żieda fl-aspartate aminotransferase/żieda fl-alanina amminotransferażi (8.9 %), żieda fil-lipażi (7.1 %), żieda fl-amilażi (4.3 %) u dijarea (3.9 %).

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

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

*IMJUDO flimkien ma’ durvalumab u kimoterapija*

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

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

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

Tremelimumab twaqqaf minħabba 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 minħabba reazzjonijiet avversi f’40.6 % tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal interruzzjoni tad-doża kienu newtropenija (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 (ADRs) f’pazjenti ttrattati bi tremelimumab 300 mg flimkien ma’ durvalumab fil-grupp tal-HCC ta’ 462 pazjent, u b’IMJUDO flimkien ma’ durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu fl-istudju POSEIDON, li fih 330 pazjent rċivew tremelimumab. Fl-istudju POSEIDON, il-pazjenti ġew esposti għal tremelimumab waqt medjan ta’ 20 ġimgħa.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistema tal-organi fil-MedDRA. Fi ħdan kull klassi tas-sistema tal-organi, l-ADRs huma ppreżentati bi frekwenza li tonqos. Il-kategorija ta’ frekwenza korrispondenti għal kull ADR hija ddefinita bħala: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1000); rari ħafna (< 1/10,000); mhux magħruf (ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli). F’kull grupp ta’ frekwenza, l-ADRs huma ppreżentati f’ordni ta’ tnaqqis fil-gravità tal-każ.

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

|  | **Tremelimumab 75 mg flimkien ma’ durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | **Tremelimumab 300 mg flimkien ma’ durvalumab** |
| --- | --- | --- |
|  | **Kwalunkwe Grad (%)** | **Grad 3-4 (%)** | **Kwalunkwe Grad (%)** | **Grad 3-4 (%)** |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** |
| Infezzjonijiet fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorjua | Komuni ħafna | 15.5 | 0.6 | Komuni | 8.4 | 0 |
| Pulmoniteb | Komuni ħafna | 14.8 | 7.3 | Komuni | 4.3 | 1.3 |
| Influwenza | Komuni | 3.3 | 0 | Komuni | 2.2 | 0 |
| Kandidjażi orali | Komuni | 2.4 | 0.3 | Mhux komuni | 0.6 | 0 |
| Infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artab tal-ħalqc | Mhux komuni | 0.6 | 0.3 | Komuni | 1.3 | 0 |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** |
| Anemijad | Komuni ħafna | 49.7 | 20.6 |  |  |  |
| Newtropenijad,e | Komuni ħafna | 41.2 | 23.9 |  |  |  |
| Tromboċitopenijad,f | Komuni ħafna | 24.5 | 8.2 |  |  |  |
| Lewkopenijad,g | Komuni ħafna | 19.4 | 5.5 |  |  |  |
| Newtropenija bid-denid | Komuni | 3.0 | 2.1 |  |  |  |
| Panċitopenijad | Komuni | 1.8 | 0.6 |  |  |  |
| Tromboċitopenija immunitarja | Mhux komuni | 0.3 | 0 | Mhux komunih | 0.3 | 0 |
| **Disturbi fis-sistema endokrinarja** |
| Ipotirojdiżmui | Komuni ħafna | 13.3 | 0 | Komuni ħafna | 13.0 | 0 |
| Ipertirojdiżmuj | Komuni | 6.7 | 0 | Komuni | 9.5 | 0.2 |
| Insuffiċjenza adrenali | Komuni | 2.1 | 0.6 | Komuni | 1.3 | 0.2 |
| Ipopitwitariżmu/Ipofiżite | Komuni | 1.5 | 0.3 | Mhux komuni | 0.9 | 0 |
| Tirojditek | Komuni | 1.2 | 0 | Komuni | 1.7 | 0 |
| Dijabete insipidus | Mhux komuni | 0.3 | 0.3 | Raril | <0.1 | 0 |
| Dijabete mellitus tat-tip 1 | Mhux komuni | 0.3 | 0.3 | Mhux komunil | 0.3 | <0.1 |
| **Disturbi fl-għajnejn** |
| Uveite | Mhux komuni | 0.3 | 0 | Rari1 | <0.1 | 0 |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u fin-nutrizzjoni** |
| Tnaqqis fl-aptitd | Komuni ħafna | 28.2 | 1.5 |  |  |  |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** |
| Newropatija periferalid,m | Komuni | 6.4 | 0 |  |  |  |
| Enċefaliten | Mhux komuni | 0.6 | 0.6 | Raril | <0.1 | 0 |
| *Myasthenia gravis* | Rario | <0.1 | <0.1 | Mhux komuni | 0.4 | 0 |
| Sindrome ta’ Guillain-Barré  | Rarip | <0.1 | 0 | Rarip | <0.1 | 0 |
| Meninġite | Rario | 0.1 | 0 | Mhux komuni | 0.2 | 0.2 |
|

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Mjelite trasversaq | Mhux magħruf | - | - | Mhux magħruf | - | - |

**Disturbi fil-qalb** |
| Mijokarditer | Mhux komuni | 0.3 | 0 | Mhux komuni | 0.4 | 0 |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** |
| Sogħla/sogħla produttiva | Komuni ħafna | 12.1 | 0 | Komuni ħafna | 10.8 | 0.2 |
| Pulmonites | Komuni | 4.2 | 1.2 | Komuni | 2.4 | 0.2 |
| Disfonija | Komuni | 2.4 | 0 | Mhux komuni | 0.9 | 0 |
| Mard interstizjali tal-pulmun | Mhux komuni | 0.6 | 0 | Mhux komuni | 0.2 | 0 |
| **Disturbi gastrointestinali** |
| Nawżjad | Komuni ħafna | 41.5 | 1.8 |  |  |  |
| Dijarea | Komuni ħafna | 21.5 | 1.5 | Komuni ħafna | 25.3 | 3.9 |
| Stitikezzad | Komuni ħafna | 19.1 | 0 |  |  |  |
| Rimettard | Komuni ħafna | 18.2 | 1.2 |  |  |  |
| Stomatitied,t | Komuni | 9.7 | 0 |  |  |  |
| Żieda fl-amylase | Komunio | 8.5 | 3.6 | Komuni | 8.9 | 4.3 |
| Uġigħ addominaliu | Komuni | 7.3 | 0 | Komuni ħafna | 19.7 | 2.2 |
| Żieda fil-lipase | Komunio | 6.4 | 3.9 | Komuni | 10.0 | 7.1 |
| Kolitev | Komuni | 5.5 | 2.1 | Komuni | 3.5 | 2.6 |
| Pankreatitew | Komuni | 2.1 | 0.3 | Komuni | 1.3 | 0.6 |
| Perforazzjoni intestinali | Rarip | <0.1 | <0.1 | Rarip | <0.1 | <0.1 |
| Perforazzjoni tal-musrana l-kbira | Mhux Komunip | 0.1 | <0.1 | Mhux komunip | 0.1 | <0.1 |
| Marda tas-coeliac  | Rarip  | 0.03  | 0.03  | Rarip | 0.03  | 0.03  |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** |
| Żieda fl- Aspartate aminotransferase /Żieda fl-alanine aminotransferase x | Komuni ħafna | 17.6 | 2.1 | Komuni ħafna | 18.0 | 8.9 |
| Epatitey | Komuni | 3.9 | 0.9 | Komuni | 5.0 | 1.7 |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** |
| Alopeċjad | Komuni ħafna | 10.0 | 0 |  |  |  |
| Raxxz | Komuni ħafna | 25.8 | 1.5 | Komuni ħafna | 32.5 | 3.0 |
| Prurite | Komuni ħafna | 10.9 | 0 | Komuni ħafna | 25.5 | 0 |
| Dermatiteaa | Mhux komuni | 0.6 | 0 | Komuni | 1.3 | 0 |
| Għaraq billejl | Mhux komuni | 0.6 | 0 | Komuni | 1.3 | 0 |
| Pemfigojd | Mhux komuni | 0.3 | 0.3 | Mhux komuni | 0.2 | 0 |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** |
| Artralġja | Komuni ħafna | 12.4 | 0.3 |  |  |  |
| Mijalġija | Komuni | 4.2 | 0 | Komuni | 3.5 | 0.2 |
| Mijożitebb | Mhux komuni | 0.3 | 0.3 | Mhux komuni | 0.6 | 0.2 |
| Polimijożitebb | Mhux komuni | 0.3 | 0.3 | Mhux komuni | 0.2 | 0.2 |
| Artrite medjata mill-immunità | Mhux komunio | 0.2 | 0 | Mhux komuni | 0.6 | 0 |
| Polimijalġija rewmatika | Mhux magħrufcc | - | - | Mhux komuni | 0.6 | 0.2 |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** |
| Żieda fil-kreatinina fid-demm | Komuni | 6.4 | 0.3 | Komuni | 4.5 | 0.4 |
| Diżurja | Komuni | 1.5 | 0 | Komuni | 1.5 | 0 |
| Nefritedd | Mhux komuni | 0.6 | 0 | Mhux komuni | 0.6 | 0.4 |
| Ċistite mhux infettivad | Mhux komuni | 0.3 | 0 | Raril | <0.1 | 0 |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** |
| Għeja | Komuni ħafna | 36.1 | 5.2 |  |  |  |
| Deni | Komuni ħafna | 16.1 | 0 | Komuni ħafna | 13.9 | 0.2 |
| Edema periferaliee | Komuni | 8.5 | 0 | Komuni ħafna | 10.4 | 0.4 |
| **Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura** |
| Reazzjoni relatata mal-infużjoniff | Komuni | 3.9 | 0.3 | Komuni | 1.3 | 0 |

a Tinkludi larinġite, nażofarinġite, farinġite, rinite, sinusite, tonsillite, trakeobronkite u infezzjoni fl-apparat respiratorju ta’ fuq.

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

c Tinkludi perjodontite, pulpite dentali, tnawwir tas-snien u infezzjoni tas-snien.

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

e Tinkludi newtropenja u għadd imnaqqas tan-newtrofili.

f Tinkludi għadd imnaqqas tal-pjastrini u tromboċitopenija.

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

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

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

j Tinkludi tnaqqis fl-ormon li jistimula t-tirojde tad-demm u ipertirojdiżmu.

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

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

m Tinkludi newropatija periferali, parasteżija u newropatija sensorja periferali.

n Tinkludi enċefalite u enċefalite awtoimmuni.

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

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

q Rapportata fi studji barra mill-istudju POSEIDON u mill-grupp HCC.

rTinkludi mijokardite awtoimmuna.

s Tinkludi pulmonite medjata mis-sistema immjunotarja u pulmonite.

t Tinkludi infjammazzjoni mukosali u stomatite.

u Tinkludi uġigħ fl-addomine, uġigħ fl-addomine ta’ taħt, uġigħ fl-addomine ta’ fuq u uġigħ fil-ġenb.

v Tinkludi kolite, enterite u enterokolite.

w Tinkludi pankreatite awtoimmuni, pankreatite u pankreatite akuta.

x Tinkludi żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-enzimi tal-fwied u żieda fit-transaminases.

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

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

aa Tinkludi dermatite u dermatite medjata mis-sistema immunitarja.

bb Tinkludi rabdomijoliżi, mijożite u polimijożite.

cc Ir-reazzjoni avversa ma ġietx osservata fl-istudju POSEIDON iżda ġiet irrappurtata f’pazjenti ttrattati bi tremelimumab flimkien ma’ durvalumab fi studji kliniċi barra mis-sett tad-*data* ta’ POSEIDON.

dd Tinkludi nefrite awtoimmuna u nefrite medjata mis-sistema immunitarja.

ee Tinkludi edema periferali u nfigħ periferali.

ff Tinkludi reazzjoni relatata mal-infużjoni u urtikarja.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

Tremelimumab huwa assoċjat ma’ reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immunitarja. Ħafna minn dawn, inkluż reazzjonijiet severi, għaddew wara li nbdiet terapija medika xierqa jew wara li twaqqaf tremelimumab. Id-*data* għar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immunitarja li ġejjin hija bbażata fuq 2280 pazjent minn disa’ studji ta’ varjetà ta’ tipi ta’ tumuri li rċivew 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 ġimagħtejn. Dan is-sett ta’ *data* kombinat ta’ sikurezza jeskludi l-Istudju POSEIDON (u pazjenti trattati bi tremelimumab flimkien ma’ durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu). Id-dettalji għar-reazzjonijiet avversi sinifikanti għal tremelimumab meta ngħata flimkien ma’ durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu huma ppreżentati jekk ġew innutati differenzi klinikament rilevanti meta mqabbel ma’ tremelimumab flimkien ma’ durvalumab.

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

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

*Pulmonite medjata mis-sistema immunitarja*

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma’ tremelimumab flimkien ma’ durvalumab (n=2280), seħħet pnewmonite medjata mis-sistema immunitarja f’86 (3.8 %) pazjent, inkluż Grad 3 fi 30 (1.3 %) pazjent, Grad 4 f’pazjent wieħed (< 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 rċivew kortikosterojdi sistemiċi u 79 mis-86 pazjent irċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Seba’ pazjenti rċivew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f’39 pazjent. Riżoluzzjoni seħħet f’51 pazjent.

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

*Epatite medjata mis-sistema immunitarja*

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma’ tremelimumab flimkien ma’ durvalumab (n=2280), seħħet 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 rċivew kortikosterojdi sistemiċi u 68 mit-80 pazjent irċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tmien pazjenti rċivew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f’27 pazjent. Riżoluzzjoni seħħet f’47 pazjent.

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

*Kolite medjata mis-sistema immunitarja*

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma’ tremelimumab flimkien ma’ durvalumab (n=2280), 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 kortikosterojdi sistemiċi u 151 mill-167 pazjent irċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (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.

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

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

*Endokrinopatiji medjati mis-sistema immunitarja*

*Ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja*

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma’ tremelimumab flimkien ma’ durvalumab (n=2280), 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 kortikosterojdi sistemiċi u 8 mit-13 irċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (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.

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

*Ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja*

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma’ tremelimumab flimkien ma’ durvalumab (n=2280), 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 kortikosterojdi sistemiċi, u 11 mit-18-il pazjent irċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (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 wieħed waqqaf it-trattament minħabba ipertirojdiżmu. Riżoluzzjoni seħħet f’47 pazjent.

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

*Tirojdite medjata mis-sistema immunitarja*

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma’ tremelimumab flimkien ma’ durvalumab (n=2280), seħħet tirojdite medjata mis-sistema immunitarja fi 15 (0.7 %)-il pazjent, inkluż Grad 3 f’pazjent wieħed (<0.1 %). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 57 jum (medda: 22 - 141 jum). Ħames pazjenti rċivew kortikosterojdi sistemiċi u 2 mill-5 pazjenti irċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (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.

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

*Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja*

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma’ tremelimumab flimkien ma’ durvalumab (n=2280), 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 wieħed (< 0.1 %). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 105 jum (medda: (20-428 jum). Tnejn u tletin pazjent irċivew kortikosterojdi sistemiċi, u 10 mit-32 pazjent irċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Il-trattament twaqqaf f’pazjent wieħed. Riżoluzzjoni seħħet fi 11-il pazjent.

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

*Dijabete ta’ tip 1 medjata mis-sistema immunitarja*

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma’ tremelimumab flimkien ma’ durvalumab (n=2280), 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.

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

*Ipofożite/ipopitwitariżmu medjati mis-sistema immunitarja*

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma’ tremelimumab flimkien ma’ durvalumab (n=2280), seħħet ipofiżite/ipopitwitariżmu 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 rċivew kortikosterojdi sistemiċi, u 8 mis-16-il pazjent irċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (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.

Fil-grupp tal-HCC (n = 462), seħħew ipofiżite/ipopitwitariżmu medjati mis-sistema immunitarja f’5 (1.1 %) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-avvenimenti kien ta’ 149 jum (medda: 27-242 jum). Erba’ pazjenti rċevew dożi sistemiċi ta’ kortikosterojdi, u wieħed mill-4 pazjenti rċieva trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (mill-inqas 40 mg ta’ prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tliet pazjenti kienu jirrikjedu wkoll terapija endokrinali. Kien hemm titjib f’żewġ pazjenti.

*Nefrite medjata mis-sistema immunitarja*

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma’ tremelimumab flimkien ma’ durvalumab (n=2280), nefrite medjata mis-sistema immunitarja 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 rċivew kortikosterojdi sistemiċi u 7 pazjenti rċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf fi 3 pazjenti. Riżoluzzjoni seħħet f’5 pazjenti.

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

*Raxx medjat mis-sistema immunitarja*

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma’ tremelimumab flimkien ma’ durvalumab (n=2280), 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 rċivew kortikosterojdi sistemiċi, u 57 mill-102 pazjenti rċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf f’10 pazjenti. Riżoluzzjoni seħħet f’65 pazjent.

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

*Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*

Fid-database dwar is-sigurtà kombinata ma’ tremelimumab flimkien ma’ durvalumab (n=2280), 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 fl-istudju POSEIDON (n=330), il-proporzjon ta’ pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta’ Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 6.2 % għal 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 %.

*Effetti tal-klassi tal-inibitur ta’ punt ta’ kontroll immuni*

Kien hemm każijiet tar-reazzjonijiet avversi li ġejjin irrapportati matul it-trattament b’inibituri oħra ta’ punt ta’ kontroll immuni li jistgħu jseħħu wkoll matul it-trattament bi tremelimumab: insuffiċjenza pankreatika eżokrinali.

Immunoġeniċità

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

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

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

Anzjani

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

Fl-istudju POSEIDON f’pazjenti ttrattati b’tremelimumab flimkien ma’ durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu, ġew irrapportati xi differenzi fis-sigurtà bejn pazjenti anzjani (≥ 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 minħabba reazzjonijiet avversi f’35 pazjent li għandhom 75 sena jew aktar ittrattati b’tremelimumab flimkien ma’ durvalumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu (45.7 % u 28.6 %, rispettivament) b’rabta ma’ 39 pazjent li għandhom 75 sena jew aktar li rċivew kimoterapija bbażata fuq il-platinu biss (35.9 % u 20.5 %, rispettivament).

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V.](http://www.ema.europa.eu/docs/mt_MT/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

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

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

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

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

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

Effikaċja klinika

*HCC - Studju HIMALAYA*

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

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

Ġew inklużi pazjenti b’variċe esofagali minbarra dawk bi fsada gastrointestinali attiva jew dokumentata minn qabel fi żmien 12-il xahar qabel id-dħul fl-istudju.

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

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

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

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

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

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

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

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

a.Ikkalkulat bl-użu tat-teknika Kaplan-Meier b’lura (bl-indikatur taċ-ċensura maqlub).

b Abbażi tal-funzjoni “Lan-DeMets alpha spending” b’limiti tat-tip O’Brien Fleming u l-għadd effettiv ta’ avvenimenti osservati, il-limitu għad-dikjarazzjoni ta’ sinifikat statistiku għal IMJUDO 300 mg + durvalumab vs. Sorafenib kien ta’ 0.0398 ([Lan◦and◦DeMets 1983](https://www.angelce.com/documentum/reviews/19609?exitmode=quit#https://www.angelce.com/documentum/reviews/19609?exitmode=quit)).

c Rispons sħiħ ikkonfermat.

CI=Intervall ta’ Kunfidenza

**Illustrazzjoni 1. Kurva ta’ OS ta’ Kaplan-Meier**

****

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | OS medjan | (95 % CI) |
| IMJUDO ta’ 300 mg + durvalumab | 16.4 | (14.2-19.6) |
| Sorafenib | 13.8 | (12.3-16.1) |
| Proporzjon ta’ Periklu (95 % CI) | 0.78 (0.66, 0.92) |

S

Sorafenib

IMJUDO ta’ 300 mg +d

 Sorafenib

IMJUDO ta’ 300 mg +d durvalumab

Probabbiltà ta’ Sopravivenza Globali

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

Iċċensurat

*NSCLC – studju POSEIDON*

POSEIDON kien studju mfassal biex jevalwa l-effikaċja ta’ durvalumab bi jew mingħajr IMJUDO flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu. POSEIDON kien studju randomizzat, open-label, multiċentriku 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-reġistrazzjoni. 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-reġistrazzjoni.

L-istudju eskluda pazjenti b’mard awtoimmuni attiv jew dokumentat qabel; metastażi fil-moħħ attivi u/jew mhux trattati; storja medika ta’ immunodefiċjenza; għoti ta’ immunosoppressjoni sistemika fi żmien 14-il jum qabel il-bidu ta’ IMJUDO jew durvalumab, għajr doża fiżjoloġika ta’ kortikosterojdi sistemiċi; 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’ IMJUDO u/jew durvalumab (ara sezzjoni 4.4).

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

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

* Fergħa 1: IMJUDO 75 mg ma’ durvalumab 1 500 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli, segwiti minn durvalumab 1 500 mg kull 4 ġimgħat bħala monoterapija. Ingħatat il-ħames doża ta’ IMJUDO 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 rċivew wieħed mir-reġimens li ġejjin ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu:

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

IMJUDO ingħata sa massimu ta’ 5 dożi 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 seħħet progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

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

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

Id-demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda tal-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn il-fergħat ta’ studju. Id-demografiċi tal-linja bażi tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu kif ġej: irġiel (76.0 %), età ta’ ≥ 65 sena (47.1 %), età ta’ ≥ 75 sena (11.3 %) età medjana ta’ 64 sena (medda: 27 sa 87 sena), Bojod (55.9 %), Asjatiċi (34.6 %), Suwed jew Afrikani Amerikani (2.0 %), oħrajn (7.6 %), mhux Ispaniċi jew Latini (84.2 %), ipejjep bħalissa jew kien ipejjep 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 %), metastażi fil-moħħ (10.5 %), espressjoni PD-L1 TC ≥ 50 % (28.8 %), espressjoni PD-L1 TC < 50 % (71.1 %).

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

**Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja għall-istudju POSEIDON**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|   | **Fergħa 1: IMJUDO+durvalumab+ kimoterapija bbażata fuq il-platinu (n=338)**  | **Fergħa 3: Kimoterapija bbażata fuq il-platinu** **(n=337)**  |
| **OS**a  |  |  |
| Numru ta’ mwiet (%)  | 251 (74.3) | 285 (84.6) |
| **OS medjana (xhur)****(95 % CI)**  | 14.0 (11.7, 16.1) | 11.7 (10.5, 13.1) |
| HR (95 % CI) b  | 0.77 (0.650, 0.916) |
| Valur pc  | 0.00304 |
| **PFS**a |  |  |
| Numru ta’ avvenimenti (%)  | 238 (70.4) | 258 (76.6) |
| **PFS medjana (xhur)****(95 % CI)**  | 6.2 (5.0, 6.5) | 4.8 (4.6, 5.8) |
| HR (95 % CI) b  | 0.72 (0.600, 0.860) |
| Valur pc  | 0.00031 |
| **ORR n (%)d,e**  | 130 (38.8) | 81 (24.4) |
| Rispons Sħiħ n (%)  | 2 (0.6) | 0 |
| Rispons Parzjali n (%)  | 128 (38.2) | 81 (24.4) |
| **DoR medjana (xhur)** **(95 % CI)** d,e  | 9.5 (7.2, NR) | 5.1 (4.4, 6.0) |

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

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

cValur p miż-2 naħat ibbażat fuq test log-rank stratifikat skont il-PD-L1, l-istoloġija u l-istadju tal-marda.

d Rispons Oġġettiv Ikkonfermat.

e Analiżi post-hoc.

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

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



Probabilità ta’ OS

**IMJUDO + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu**

**Kimoterapija bbażata fuq il-platinu**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | OS medjana | (95 % CI |
| **IMJUDO + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | 14.0 | (11.7, 16.1) |
| **Kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | 11.7 | (10.5, 13.1) |
| **Proporzjon ta’ Periklu (95 % CI)** |  |  |
| **IMJUDO + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | 0.77 | (0.650, 0.916) |
|  |  |  |

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

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

**Figura 3. Kurva Kaplan-Meier tal-PFS**



**IMJUDO + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu**

**Kimoterapija bbażata fuq il-platinu**

Probabilità ta’ PFS

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | PFS medjana | 95 % CI |
| **IMJUDO + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | 6.2 | (5.0, 6.5) |
| **Kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | 4.8 | (4.6, 5.8) |
| **Proporzjon ta’ Periklu (95 % CI)** |  |  |
| **IMJUDO + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | 0.72 | (0.600, 0.860) |

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Nru ta’avvenimenti/pazjenti (%)** |  |
| **IMJUDO + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | **Kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | **HR (95% C I)** |
| 251/338 (74.3%) | 285/337 (84.6%) | 0.77 (0.65, 0.92) |
|  |  |  |
|  |  |  |
| 69/101 (68.3%) | 80/97 (82.5%) | 0.65 (0.47, 0.89) |
| 182/237 (76.8%) | 205/240 (85.4%) | 0.82 (0.67, 1.00) |
|  |  |  |
| 151/213 (70.9%) | 170/207 (82.1%) | 0.76 (0.61, 0.95) |
| 100/125 (80.0%) | 115/130 (88.5%) | 0.77 (0.58, 1.00) |
|  |  |  |

****

Il-pazjenti kollha

PD-L1 ≥ 50%

PD-L1 < 50%

PD-L1 ≥ 1%

PD-L1 < 1%

*Popolazzjoni anzjana*

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika (PK) ta’ tremelimumab ġiet ivvalutata għal tremelimumab bħala monoterapija, flimkien ma’ durvalumab u flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment tal-kliewi

Indeboliment ħafif (tneħħija tal-kreatina (CrCL) minn 60 sa 89 mL/min) u moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatina (CrCL) minn 30 sa 59 mL/min) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta’ tremelimumab. L-effett ta’ indeboliment sever tal-kliewi (CrCL minn 15 sa 29 mL/min) fuq il-PK ta’ tremelimumab mhuwiex magħruf; il-ħtieġa potenzjali ta’ aġġustament fid-doża ma tistax tiġi ddeterminata. Madankollu, minħabba li l-antikorpi monoklonali IgG mhumiex eliminati primarjament permezz ta’ mogħdijiet renali, bidla fil-funzjoni renali mhijiex mistennija li tinfluwenza l-esponiment ta’ durvalumab.

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

It-tossikoloġija tal-annimali

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

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

Karċinoġeniċità u mutaġeniċità

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

Tossikoloġija riproduttiva

Infiltrazzjoni ta’ ċelluli mononukleari fil-prostata u fl-utru kienet osservata fi studji ta’ tossiċità ta’ dożi ripetuti. Peress li ma sarux studji dwar il-fertilità tal-annimali bi tremelimumab, ir-rilevanza ta’ dawn is-sejbiet għall-fertilità mhix magħrufa. Fi studji dwar ir-riproduzzjoni, l-għoti ta’ tremelimumab lil xadini cynomolgus tqal matul il-perjodu ta’ organoġenesi ma kienx assoċjat ma’ tossiċità materna jew effetti fuq telf ta’ tqala, piżijiet tal-fetu, jew anormalitajiet esterni, vixxerali, skeletriċi jew piżijiet ta’ organi tal-fetu magħżula.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Histidine

Histidine hydrochloride monohydrate

Trehalose dihydrate

Disodium edetate dihydrate

Polysorbate 80

Ilma għall-injezzjonijiet

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

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

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

Kunjett mhux miftuħ

4 snin f’temperatura ta’ 2 °C - 8 °C.

Soluzzjoni dilwita

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

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

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

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

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

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

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

Hemm żewġ daqsijiet ta’ pakketti ta’ IMJUDO disponibbli:

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

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

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġjar ieħor**

Preparazzjoni tas-soluzzjoni

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

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

Għoti

* Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni ġol-vina fuq perjodu ta’ 60 minuta permezz ta’ linja għal ġol-vini li jkun fiha filtru in-line u sterili b’0.2 jew 0.22 micron li jeħel b’livell baxx ta’ proteini.
* Tagħtix prodotti mediċinali oħra fl-istess ħin 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB

SE‑151 85 Södertälje

L-Iżvezja

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

EU/1/22/1713/001 kunjett 25 mg

EU/1/22/1713/002 kunjett 300 mg

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta’ Frar 2023

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

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

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Boehringer Ingelheim Pharma GmBH & Co. KG

Birkendorfer Strasse 65

88397, Biberach An Der Riss

Il-Ġermanja

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

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE-152 57 Södertälje

L-Iżvezja

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati 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-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

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

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

Karta tal-pazjent

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

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

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMJUDO 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

tremelimumab

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

Kull mL ta’ konċentrat fih 20 mg ta’ tremelimumab.

Kunjett wieħed ta’ 1.25 mL ta’ konċentrat fih 25 mg ta’ tremelimumab.

Kunjett wieħed ta’ 15 mL ta’ konċentrat fih 300 mg ta’ tremelimumab.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

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

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

25 mg/1.25 mL

300 mg/15 mL

Kunjett wieħed

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu għal ġol-vini.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Għall-użu ta’ darba biss

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

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/1/22/1713/001 kunjett 25 mg

EU/1/22/1713/002 kunjett 300 mg

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

IMJUDO 20 mg/mL konċentrat sterili

tremelimumab

IV

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

25 mg/1.25 mL

300 mg/15 mL

**6. OĦRAJN**

AstraZeneca

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

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

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

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

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Staqsi lill-ispiżjar tiegħek jekk tkun trid aktar informazzjoni jew pariri.
* 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 IMJUDO u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata IMJUDO

3. Kif tingħata IMJUDO

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen IMJUDO

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu IMJUDO u għalxiex jintuża**

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

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

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

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

Minħabba li IMJUDO se jingħata flimkien ma’ mediċini oħra kontra l-kanċer, huwa importanti li taqra wkoll il-fuljett ta’ tagħrif għal dawn il-mediċini l-oħra. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata IMJUDO**

**M’għandekx tingħata IMJUDO**

jekk inti allerġiku għal tremelimumab jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Kellem lit-tabib tiegħekjekk m’intix ċert.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

**Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata IMJUDO jekk:**

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

**Kellem lit-tabib tiegħek** qabel ma tingħata IMJUDO jekk xi waħda minn dawn tista’ tapplika għalik.

Meta tingħata IMJUDO, jista’ jkollok xi **effetti sekondarji serji**.

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

* sogħla ġdida jew li qed tmur għall-agħar; qtugħ ta’ nifs; uġigħ fis-sider (jistgħu jkunu sinjali ta’ infjammazzjonital-**pulmun**)
* tħossok ma tiflaħx (dardir) jew qed tirremetti; tħossok inqas bil-ġuħ; uġigħ fuq in-naħa tal-lemin tal-istonku tiegħek; sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn; ħedla; awrina skura jew fsada jew titbenġel aktar faċilment min-normal jistgħu jkunu sinjali ta’ infjammazzjonital-**fwied**)
* dijarea jew aktar movimenti fl-imsaren mis-soltu; ippurgar iswed jew li jwaħħal bid-demm jew bil-mukus; uġigħ sever fl-istonku jew sensittività (jistgħu jkunu sinjali ta’ infjammazzjoni tal-**musrana**, jew tat-toqba fl-imsaren)
* rata mgħaġġla tal-qalb; għeja estrema; żieda fil-piż jew telf fil-piż; sturdament jew ħass ħażin; telf ta’ xagħar; sensazzjoni ta’ kesħa; stitikezza; uġigħ ta’ ras li ma titlaqx jew uġigħ ta’ ras mhux tas-soltu (jista’ jkun sinjali ta’ **glandoli** infjammati, speċjalment it-tirojde, l-adrenali, it-pitwitarja jew il-frixa)
* tħossok aktar bil-ġuħ jew bil-għatx mis-soltu; tgħaddi l-awrina aktar ta’ spiss mis-soltu; livell għoli ta’ zokkor fid-demm; nifs mgħaġġel u fil-fond; konfużjoni; riħa ħelwa fin-nifs tiegħek; togħma ħelwa jew metallika f’ħalqek jew riħa differenti fl-awrina jew fl-għaraq tiegħek (jistgħu jkunu sinjali ta’ **dijabete**)
* tnaqqis fl-ammont ta’ awrina li tgħaddi (jista’ jkun sinjal ta’ infjammazzjonital-**kliewi**)
* raxx; ħakk; infafet fil-ġilda jew ulċeri fil-ħalq jew fuq uċuħ umdi oħra (jistgħu jkunu sinjali ta’ infjammazzjoni tal-**ġilda**)
* uġigħ fis-sider; qtugħ ta’ nifs; taħbit tal-qalb irregolari (jistgħu jkunu sinjali ta’ infjammazzjonifil-**muskoli tal-qalb**)
* uġigħ jew ebusija jew dgħufija fil-muskoli jew għeja rapida tal-muskoli (jistgħu jkunu sinjali ta’ infjammazzjonijew problemi oħra tal-**muskoli**)
* dehxiet ta’ bard jew rogħda, ħakk jew raxx, fwawar, qtugħ ta’ nifs jew tisfir, sturdament jew deni (jistgħu jkunu sinjali ta’ **reazzjonijiet relatati mal-infużjoni**)
* puplesiji; ebusija tal-għonq; uġigħ ta’ ras; deni, kesħa; rimetter; sensittività tal-għajnejn għad-dawl; konfużjoni u ngħas (jistgħu jkunu sinjali ta’ infjammazzjoni tal-**moħħ** jew tal-membrana madwar il-moħħ u s-**sinsla tad-dahar**)
* **infjammazzjoni tas-sinsla tad-dahar** (mjelite trasversa): is-sintomi jistgħu jinkludu uġigħ, tnemnim, tingiż jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riġlejn; problemi tal-bużżieqa tal-awrina jew tal-musrana inkluż il-bżonn li tgħaddi l-awrina aktar ta’ spiss, inkontinenza urinarja, diffikultà biex tgħaddi l-awrina u stitikezza;
* uġigħ; dgħufija u paraliżi fl-idejn, fis-saqajn jew fid-dirgħajn (jistgħu jkunu sinjali ta’ infjammazzjoni tan-**nervituri**, sindromu ta’ Guillain-Barré)
* infjammazzjoni tal-ġogi, nefħa, u/jew għebusija (jistgħu jkunu sinjali ta’ infjammazzjoni tal-**ġogi**), artrite medjata mill-immunità);
* ħmura tal-għajnejn, uġigħ fl-għajnejn, sensittività għad-dawl, u/jew tibdil fil-vista (jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta’ infjammazzjoni tal-**għajnejn**, uveite);
* fsada (mill-imnieħer jew mill-ħanek) u/jew tbenġil (jistgħu jkunu sinjalita’ **għadd baxx ta’ pjastrini tad-demm**).

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

**Tfal u adolexxenti**

IMJUDO ma għandux jingħata lil tfal u lil adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena minħabba li ma ġiex studjat f’dawn il-pazjenti.

**Mediċini oħra u IMJUDO**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini erbali u mediċini miksuba mingħajr riċetta.

**Tqala u fertilità**

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

**Treddigħ**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda'. Mhux magħruf jekk IMJUDO jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Tista’ tingħata parir biex ma treddax matul it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża tiegħek.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

IMJUDO x’aktarx ma jaffettwax il-kapaċità ta’ sewqan jew ta’ użu tal-magni tiegħek. Madankollu, jekk għandek effetti sekondarji li jaffettwaw il-kapaċità tiegħek li tikkonċentra u tirreaġixxi, oqgħod attent meta ssuq jew tħaddem magni.

**IMJUDO għandu kontenut baxx ta’ sodium**

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

**IMJUDO fih polysorbate**

Din il-mediċina fiha 0.3 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta’ 1.25 ml, jew 3 mg ta’ polysorbate 80 f’kull kunjett ta’ 15 ml, li hija ekwivalenti għal 0.2 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiji magħrufa.

**3. Kif tingħata IMJUDO**

IMJUDO se jingħata lilek fi sptar jew klinika taħt is-superviżjoni ta’ tabib b’esperjenza. It-tabib tiegħek se jtik IMJUDO bħala drip fil-vina tiegħek (infużjoni) li jdum madwar siegħa.

Dan jingħata flimkien ma’ durvalumab għall-kanċer tal-fwied.

**Id-doża rakkomandata**

* Jekk tiżen 40 kg jew aktar, id-doża hija ta’ 300 mg bħala doża waħda ta’ darba.
* Jekk tiżen inqas minn 40 kg, id-doża se tkun ta’ 4 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem tiegħek.

Meta IMJUDO jingħata flimkien ma’ durvalumab għall-kanċer tal-fwied tiegħek, l-ewwel tingħata IMJUDO, imbagħad durvalumab.

Dan jingħata flimkien ma’ durvalumab u kimoterapija għall-kanċer tal-pulmun.

**Id-doża rakkomandata:**

* Jekk tiżen 34 kg jew aktar, id-doża hija ta’ 75 mg kull 3 ġimgħat
* Jekk tiżen inqas minn 34 kg, id-doża se tkun ta’ 1 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem tiegħek kull 3 ġimgħat

Normalment ikollok total ta’ 5dożi ta’ IMJUDO. L-ewwel 4 dożi jingħataw fil-ġimgħa 1, 4, 7 u10. Normalment, il-ħames doża mbagħad tingħata 6 ġimgħat wara, f’ġimgħa 16. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi eżattament kemm għandek bżonn trattamenti.

Meta IMJUDO jingħata flimkien ma’ durvalumab u kimoterapija, l-ewwel se tingħata IMJUDO mbagħad durvalumab u wara l-kimoterapija.

**Jekk titlef appuntament**

Huwa importanti ħafna li ma titlifx doża ta’ din il-mediċina. Jekk titlef appuntament, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** biex isiblek appuntament ieħor.

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

**4.** **Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

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

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

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

**Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

* glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed li tista’ tikkawża għeja jew żieda fil-piż
* sogħla
* dijarea
* uġigħ fl-istonku
* testijiet anormali tal-fwied (żieda fl-aspartate aminotransferase; żieda fl-alanine aminotransferase)
* raxx tal-ġilda
* ħakk
* deni
* nefħa fir-riġlejn (edema periferali)

**Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

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

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

* infezzjoni fungali fil-ħalq
* numru baxx ta’ pjastrini b’sinjali ta’ fsada eċċessiva u tbenġil (tromboċitopenja immuni)
* glandola pitwitarja mhux attiva, infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja
* dijabete mellitus ta’ tip 1
* kundizzjoni li fiha l-muskoli jsiru dgħajfa u jkun hemm għeja rapida tal-muskoli (myasthenia gravis)
* infjammazzjoni tal-membrana madwar is-sinsla tad-dahar u l-moħħ(meninġite)
* infjammazzjoni tal-qalb (mijokardite)
* vuċi maħnuqa (disfonja)
* marki fuq it-tessut tal-pulmun
* infafet fil-ġilda
* infjammazzjoni tal-muskoli (mijożite)
* infjammazzjoni tal-muskoli u tal-vini
* infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite) li tista’ tnaqqas l-ammont tal-awrina tiegħek
* infjammazzjoni tal-ġogi (artrite medjata mill-immunità)
* infjammazzjoni tal-muskoli li tikkawża uġigħ jew ebusija (polimijalġija rewmatika)

**Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1 000)**

* dijabete insipidus
* infjammazzjoni tal-għajnejn (uveite)
* infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite)
* infjammazzjoni tan-nervituri: (Sindromu ta’ Guillain-Barré)
* toqba fl-imsaren (perforazzjoni intestinali)
* marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġigħ fl-istonku, dijarea, u nefħa wara l-konsum ta’ ikel li fih il-glutina)
* infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina (ċistite). Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu awrina frekwenti u/jew bl-uġigħ, urġenza biex tgħaddi l-awrina, demm fl-awrina, uġigħ jew pressjoni fin-naħa t’isfel tal-addome

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

* nuqqas jew tnaqqis ta’ enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali)
* infjammazzjoni ta’ parti mis-sinsla tad-dahar (mjelite trasversa)

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

**Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

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

**Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

* mard bħall-influwenza
* infezzjoni fungali fil-ħalq
* għadd baxx ta’ ċelloli bojod tad-demm b’sinjali ta’ deni
* għadd baxx taċ-ċelloli ħomor tad-demm, taċ-ċelloli bojod tad-demm, 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, infjammazjoni tal-glandola pitwitarja
* infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde (tirojdite)
* infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża tnemnim, dgħjufija, tnemnim jew uġigħ ta’ ħruq tad-dirgħajn u tas-saqajn (newropatija periferali)
* infjammazzjoni tal-pulmun (pnewmonite)
* vuċi maħnuqa (disfonija)
* infjammazzjoni tal-ħalq jew tax-xofftejn
* testijiet tal-funzjoni tal-frixa anormali
* uġigħ 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)
* ugigħ fil-muskoli (mijalġija)
* testijiet anormali tal-funzjoni tal-kliewi (żieda fil-kreatinina fid-demm)
* uġigħ meta tgħaddi l-awrina (diżurja)
* nefħa tas-saqajn (edema periferali)
* reazzjoni għall-infużjoni tal-mediċina 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 tbenġil eċċessivi (tromboċitopenija immunitarja)
* dijabete insipidus
* dijabete mellitus tat-tip 1
* infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite)
* infjammazzjoni tal-qalb (mijokardite)
* ċikatriċi tat-tessut tal-pulmun
* infafet fuq il-ġilda
* għaraq billejl
* infjammazzjoni tal-ġilda
* infjammazzjoni tal-muskolu (mijożite)
* infjammazzjoni tal-muskoli u tal-vini/l-arterji
* infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite) li tista’ tnaqqas l-ammont tal-awrina tiegħek
* infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-urina (ċistite). Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu awrina frekwenti u/jew bl-uġigħ, urġenza biex tgħaddi l-awrina, demm fl-awrina, uġigħ jew pressjoni fin-naħa t’isfel tal-addome
* infjammazzjoni tal-għajnejn (uveite)
* infjammazzjoni tal-ġogi (artrite medjata mill-immunità)

**Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)**

* ma 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-sinsla tad-dahar u l-moħħ (meninġite)
* toqba fil-musrana (perforazzjoni intestinali)
* marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġigħ fl-istonku, dijarea, u nefħa wara l-konsum ta’ ikel li fih il-glutina)

**Effetti sekondarji oħra li ġew irrapportati bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)**

* infjammazzjoni ta’ parti mis-sinsla tad-dahar (mjelite trasversa)
* nuqqas jew tnaqqis ta’ enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali)
* infjammazzjoni tal-muskoli li tikkawża uġigħ jew ebusija (polimijalġija rewmatika)

**Kellem lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, **kellem lit-tabib tiegħek**. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/mt_MT/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen IMJUDO**

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

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

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

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

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

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

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

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

**X’fih IMJUDO**

Is-sustanza attiva hi tremelimumab.

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

Kunjett wieħed fih jew 300 mg ta’ tremelimumab fi 15 mL ta’ konċentrat jew 25 mg ta’ tremelimumab f’1.25 mL ta’ konċentrat.

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

**Kif jidher IMJUDO u l-kontenut tal-pakkett**

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

Huwa disponibbli f’pakketti li fihom jew kunjett wieħed tal-ħġieġ ta’ 1.25 mL ta’ konċentrat jew kunjett wieħed tal-ħġieġ 15 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

Gärtunavägen

SE‑152 57 Södertälje

L-Iżvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, 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 AstraZenecaLietuvaTel: +370 5 2660550 |
| **България**АстраЗенека България ЕООДТел.: +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/STlf: +45 43 66 64 62 | **Malta**Associated Drug Co. LtdTel: +356 2277 8000 |
| **Deutschland**AstraZeneca GmbHTel: +49 40 809034100 | **Nederland**AstraZeneca BVTel: +31 85 808 9900  |
| **Eesti**AstraZeneca Tel: +372 6549 600 | **Norge**AstraZeneca ASTlf: +47 21 00 64 00 |
| **Ελλάδα**AstraZeneca A.E.Τηλ: +30 210 6871500 | **Österreich**AstraZeneca Österreich GmbHTel: +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**AstraZenecaTél: +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 SRLTel: +40 21 317 60 41 |
| **Ireland**AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DACTel: +353 1609 7100 | **Slovenija**AstraZeneca UK LimitedTel: +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 00704500 | **Suomi/Finland**AstraZeneca OyPuh/Tel: +358 10 23 010 |
| **Κύπρος**Αλέκτωρ Φαρµακευτική ΛτδΤηλ: +357 22490305 | **Sverige**AstraZeneca ABTel: +46 8 553 26 000 |
| **Latvija**SIA AstraZeneca LatvijaTel: +371 67377100 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

Preparazzjoni u għoti tal-infużjoni:

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

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

**ANNESS IV**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GĦALL-VARJAZZJONI GĦAT-TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

**Konklużjonijiet xjentifiċi**

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

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar polimijalġija rewmatika , il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn tremelimumab flimkien ma’ durvalumab u polimijalġija rewmatika hija tal-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta’ prodotti li fihom tremelimumab għandha tiġi emendata kif xieraq.

Wara li reġa’ eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

**Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq**

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

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