

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IMFINZI 50 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 50 mg durvalumab.

Kunnett wiehed ta' 2.4 ml ta' konċentrat fih 120 mg ta' durvalumab.

Kunnett wiehed ta' 10 ml ta' konċentrat fih 500 mg ta' durvalumab.

Durvalumab jiġi prodott f'ċelluli mammiferi (ovarju tal-ħamster Ċiniż) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara għal opalexxenti, bla kulur għal ftit safra, mingħajr partikuli viżibbli. Is-soluzzjoni għandha pH ta' madwar 6.0 u ożmolalità ta' madwar 400 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tal-Pulmun b'Ċelloli Mhux Żgħar (NSCLC)

IMFINZI bħala monoterapija huwa indikat għall-kura ta' adulti b'kanċer tal-pulmun lokalment avanzat, li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni, b'ċelloli mhux żgħar (NSCLC, nonsmall cell lung cancer) fl-adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 fuq $\geq 1\%$ taċ-ċelloli tat-tumuri u li l-marda tagħhom ma pprogressatx wara terapija ta' kimoradjazzjoni bbażata fuq il-platinu (ara s-sezzjoni 5.1).

IMFINZI flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' adulti b'NSCLC metastatiku bl-ebda mutazzjoni EGFR jew mutazzjoni pożittiva ALK ta' sensitizzazzjoni.

Kanċer tal-Pulmun b'Ċelloli Żgħar (SCLC)

IMFINZI flimkien ma' etoposide u jew carboplatin jew cisplatin huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' adulti b'kanċer tal-pulmun b'ċelloli żgħar ta' stadju estensiv (ES-SCLC, extensive-stage small cell lung cancer).

Kanċer tal-Passaġġ tal-Marrara (BTC)

IMFINZI flimkien ma' gemcitabine u cisplatin huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' adulti b'kanċer tal-passaġġ tal-marrara (BTC) li ma jistax jitneħħa jew metastatiku.

Karċinoma Epatocellulari (HCC)

IMFINZI bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' adulti b'karċinoma epatocellulari (HCC) avanzata jew li ma tistax titneħħa.

IMFINZI flimkien ma' tremelimumab huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' adulti b'karċinoma epatocellulari (HCC) avanzata jew li ma tistax titneħħa.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tabib b'esperjenza fil-kura tal-kanċer.

Ittestjar PD-L1 għal pazjenti b'NSCLC avvanzat lokalment

Pazjenti b'NSCLC avvanzat lokalment għandhom jiġu evalwati għal kura abbażi tal-espressjoni tat-tumur PD-L1 ikkonfermat b'test ivalidat (ara sezzjoni 5.1).

Požoloġija

Id-doża rakkomandata ta' monoterapija b'IMFINZI u ta' terapija kombinata b'IMFINZI hija ppreżentata f'Tabella 1. IMFINZI jinghata bhala infużjoni ġol-vini għal siegħa.

Tabella 1. Doża rakkomandata ta' monoterapija u terapija kombinata b'IMFINZI

Indikazzjoni	Doża rakkomandata ta' IMFINZI	Tul ta' żmien tat-Terapija
Monoterapija		
NSCLC Lokalment Avvanzat	10 mg/kg kull ġimagħtejn jew 1 500 mg kull 4 ġimgħat ^a	Sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli jew massimu ta' 12-il xahar ^b
HCC	1 500 mg kull 4 ġimgħat ^a	Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli
Terapija Kombinata		
NSCLC metastatiku	<p>Waqt il-kimoterapija bbażata fuq il-platinu: 1 500 mg^c flimkien ma' tremelimumab 75 mg^{c,d} u kimoterapija bbażata fuq il-platinu^e kull 3 ġimgħat (21 jum) għal 4 ċikli (12-il ġimgħa)</p> <p>Kimoterapija ta' wara l-platinu: 1 500 mg kull 4 ġimgħat bhala monoterapija u terapija ta' manutenzjoni^{e,f} pemetrexed bbażata fuq l-istoloġija kull 4 ġimgħat</p> <p>Il-hames doża ta' tremelimumab 75 mg^{g,h} flimkien ma' doża ta' IMFINZI f' ġimgħa 16</p>	Sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli
ES-SCLC	1 500 mg ⁱ flimkien ma' kimoterapija ^e kull 3 ġimgħat (21 jum) għal 4 ċikli, segwit minn 1 500 mg kull 4 ġimgħat bhala monoterapija	Sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli
BTC	1 500 mg ^j flimkien ma' kimoterapija ^e kull 3 ġimgħat (21 jum) sa 8 ċikli, segwit minn 1 500 mg kull 4 ġimgħat bhala monoterapija	Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli

HCC	IMFINZI 1 500 mg ^k mogħti flimkien ma' 300 mg ^k tremelimumab bħala doża waħda fiċ-Ċiklu 1/Jum 1, segwit minn IMFINZI bħala monoterapija kull 4 ġimghat	Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli
-----	---	---

- ^a Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 30 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ekwivalenti għal IMFINZI 10 mg/kg kull ġimagħtejn jew 20 mg/kg kull 4 ġimghat bħala monoterapija sakemm il-piż jiżdied għal aktar minn 30 kg.
- ^b Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla għal pazjenti klinikament stabbli b'evidenza inizjali ta' progressjoni tal-marda sakemm tiġi kkonfermata l-progressjoni tal-marda.
- ^c Pazjenti b'NSCLC metastatiku b'piż tal-ġisem ta' 30 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ekwivalenti għal IMFINZI 20 mg/kg sakemm il-piż ikun aktar minn 30 kg. Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 34 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż ekwivalenti għal tremelimumab 1 mg/kg sakemm il-piż ikun aktar minn 34 kg.
- ^d Meta IMFINZI jingħata flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) għal tremelimumab għal informazzjoni dwar id-dożaġġ.
- ^e Meta IMFINZI jingħata flimkien ma' kimoterapija, irreferi għas-SmPC għal etoposide, nab-paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed u carboplatin jew cisplatin għal informazzjoni dwar id-dożaġġ.
- ^f Ikkunsidra l-ġhoti ta' manutenzjoni ta' pemetrexed għall-pazjenti mhux skwamużi li rċievu trattament b'pemetrexed u carboplatin/cisplatin waqt l-istadju tal-kimoterapija bbażata fuq il-platinju.
- ^g Fil-każ ta' dewmien fid-doża, tista' tingħata l-ħames doża ta' tremelimumab wara Ġimgha 16, flimkien ma' IMFINZI.
- ^h Jekk il-pazjenti jirċievu inqas minn 4 ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu, iċ-ċikli li jifdal ta' tremelimumab (sa total ta' 5) flimkien ma' IMFINZI għandhom jingħatawa waqt il-fażi tal-kimoterapija ta' wara l-platinu.
- ⁱ Pazjenti ES-SCLC b'piż tal-ġisem ta' 30 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ta' IMFINZI b'20 mg/kg. Flimkien ma' doża ta' kimoterapija kull 3 ġimghat (21 jum), segwit minn 20 mg/kg kull 4 ġimghat bħala monoterapija sakemm il-piż jiżdied għal aktar minn 30 kg.
- ^j Pazjenti BTC b'piż tal-ġisem ta' 36 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ta' IMFINZI bbażat fuq il-piż ta' 20 mg/kg. Flimkien ma' doża ta' kimoterapija kull 3 ġimghat (21 jum), segwit minn 20 mg/kg kull 4 ġimghat bħala monoterapija sakemm il-piż jiżdied għal aktar minn 36 kg.
- ^k Pazjenti b'HCC b'piż tal-ġisem ta' 30 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ekwivalenti għal IMFINZI 20 mg/kg sakemm il-piż ikun aktar minn 30 kg. Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 40 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ekwivalenti għal tremelimumab 4 mg/kg sakemm il-piż ikun aktar minn 40 kg.

Mhuwiex irrakkomandat li tizzied jew titnaqqas id-doża. Is-sospensjoni jew il-waqfien tat-trattament jista' jkun meħtieġ abbazi tas-sigurtà u t-tollerabilità individwali, ara Tabella 2.

Il-linji gwida għall-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni huma deskritti f'Tabella 2 (ara sezzjoni 4.4). Meta jintuża flimkien ma' tremelimumab irreferi wkoll għas-SmPC għal tremelimumab.

Tabella 2. Modifikazzjonijiet fil-kura u rakkomandazzjonijiet tal-ġestjoni għal IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab

Reazzjonijiet avversi	Severità ^a	Modifikazzjoni fil-kura	Kura b'kortikosteroidi sakemm ma jiġix speċifikat mod ieħor
Pulmonite medjata mis-sistema immuni/marda tal-pulmun interstizjali	Grad 2	Issospendi d-doża	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali

Reazzjonijiet avversi	Severità ^a	Modifikazzjoni fil-kura	Kura b'kortikosteroidi sakemm ma jiġix speċifikat mod ieħor
	Grad 3 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti	1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
Epatite medjata mis-sistema immuni	ALT jew AST > 3 - ≤ 5 x ULN jew bilirubina totali >1.5 - ≤ 3 x ULN	Issospendi d-doża	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
	ALT jew AST > 5 - ≥ 10 x ULN	Issospendi IMFINZI u waqqaf tremelimumab b'mod permanenti (meta xieraq)	
	ALT jew AST >3 x ULN konkurrenti u bilirubina totali >2 x ULN ^b	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' tumor sekondarju tal-fwied b'livelli mhux normali fil-linja bażi) ^c	ALT jew AST > 2.5 - ≤ 5 x BLV u ≤ 20 x ULN	Issospendi d-doża	Ibda b'1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti segwit minn tnaqqis gradwali
	ALT jew AST > 5 - 7 x BLV u ≤ 20 X ULN jew ALT jew AST f'daqqa 2.5 - 5 x BLV u ≤ 20 x ULN u bilirubina totali > 1.5 - < 2 x ULN ^b	Issospendi IMFINZI u waqqaf tremelimumab b'mod permanenti (meta xieraq).	
	ALT jew AST > 7 x BLV jew > 20 ULN skont liema minnhom iseħħ l-ewwel jew bilirubin > 3 X ULN	Waqqaf b'mod permanenti	

Reazzjonijiet avversi	Severità^a	Modifikazzjoni fil-kura	Kura b'kortikosteroidi sakemm ma jiġix speċifikat mod ieħor
Kolite jew dijarea medjata mis-sistema immuni	Grad 2	Issospendi d-doża	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
	Grad 3 għal monoterapija b'IMFINZI	Issospendi d-doża	
	Grad 3 għal IMFINZI + tremelimumab	Waqqaf b'mod permanenti	
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti	
Perforazzjoni intestinali ^b	Kwalunkwe grad	Waqqaf b'mod permanenti	Ikkonsulta kirurgu immedjatament jekk ikun hemm suspett ta' perforazzjoni intestinali
Ipertirojdiżmu, tirojdite medjata mis-sistema immuni	Grad 2-4	Issospendi d-doża sakemm ikun stabbli klinikament	Kura sintomatika, ara sezzjoni 4.8
Ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni	Grad 2-4	Ebda tibdil	Ibda sostituzzjoni tal-ormon tat-tirojde kif indikat klinikament
Insuffiċjenza adrenali immunomedjata jew ipofisite/ipopitwitarizmu	Grad 2-4	Issospendi d-doża sakemm ikun stabbli klinikament	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali u sostituzzjoni tal-ormon kif indikat klinikament
Dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immuni	Grad 2-4	Ebda bidla	Ibda kura bl-insulina kif indikat klinikament
Nefrite medjata mis-sistema immuni	Grad 2 bi kreatinina fis-seru >1.5 - 3 x (ULN jew linja bażi)	Issospendi d-doża	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
	Grad 3 bi kreatinina fis-seru > 3 x linja bażi jew > 3-6 x ULN ; Grad 4 bi kreatinina fis-seru > 6 x ULN	Waqqaf b'mod permanenti	
Raxx jew dermatite medjata mis-sistema immuni (inkluż pemfigojd)	Grad 2 għal >gimgha	Issospendi d-doża	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
	Grad 3		
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti	

Reazzjonijiet avversi	Severità^a	Modifikazzjoni fil-kura	Kura b'kortikosteroidi sakemm ma jiġix speċifikat mod ieħor
Mijokardite medjata mis-sistema immuni	Grad 2-4	Waqqaf b'mod permanenti	Ibda 2 sa 4 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali ^e
Mijožite/polimijožite medjata mis-sistema immuni	Grad 2 jew 3	Issospendi d-doża ^f	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti	
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni	Grad 1 jew 2	Interrompi jew dewwem ir-rata tal-infużjoni	Tista' tikkunsidra premedikazzjonijiet għal profilassi ta' reazzjonijiet tal-infużjoni sussegwenti
	Grad 3 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti	
Infezzjoni	Grad 3 jew 4	Waqqaf id-doża sakemm klinikament stabbli	
Mijastenija gravis medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
Mjelite trasversali medjata mis-sistema immunitarja	Kwalunkwe grad	Waqqaf għal kollox	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bit-tnaqqis gradwali
Meningite medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2	Issospendi d-doża	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bit-tnaqqis gradwali
	Grad 3 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti	
Enċefalite medjata mis-sistema immunitarja	Grad 2-4	Waqqaf b'mod permanenti	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bit-tnaqqis gradwali
Sindrome ta' Guillain-Barré mejdat mis-sistema immunitarja	Grad 2-4	Waqqaf b'mod permanenti	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bit-tnaqqis gradwali
Reazzjonijiet avversi medjati immuni oħrajn ^h	Grad 2 jew 3	Issospendi d-doża	Ibda 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis gradwali
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti	
Reazzjonijiet avversi mhux medjati mill-immunità	Grad 2 u 3	Issospendi d-doża sa ≤ Grad 1 jew irritorna għal-linja bazi	
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti	

- ^a Kriterji tat-Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi, verżjoni 4.03. ALT: alanina aminotrasferazi; AST: aspartataminotrasferazi; ULN: limitu oghla tan-normal; BLV: valur fil-linja bażi.
- ^b Għal pazjenti b'kawża alternattiva segwi r-rakkomandazzjonijiet għaž-żidiet fl-AST jew fl-ALT mingħajr elevazzjonijiet fil-biliburina fl-istess hin.
- ^c Jekk l-AST u l-ALT ikunu inqas minn jew daqs il-ULN fil-linja bażi f'pazjenti b'involverment tal-fwied, issospendi jew waqqaf b'mod permanenti durvalumab abbażi tar-rakkomandazzjonijiet għall-epatite mingħajr l-ebda involviment tal-fwied.
- ^d Reazzjoni avversa għal mediċina hija assoċjata biss ma' IMFINZI flimkien ma' tremelimumab.
- ^e Jekk ma jkun hemm ebda titjib 2 sa 3 ijiem minkejja l-kortikosteroidi, ibda terapija b'immunosoppressjoni addizzjonali minnufih. Malli jkun hemm riżoluzzjoni (Grad 0), għandu jinbeda tnaqqis bil-mod il-mod tal-kortikosteroidi u dan għandu jitkompla għal mill-inqas 1 xahar.
- ^f Waqqaf IMFINZI b'mod permanenti jekk ir-reazzjoni avversa ma tiġix għal \leq Grad 1 fi żmien 30 jum jew jekk ikun hemm sinjali ta' insuffiċjenza respiratorja.
- ^g Bl-eċċezzjoni ta' anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 4, li għalihom, id-deċiżjoni ta' waqfien għandha tkun ibbażata fuq sinjali/sintomi kliniċi li jiġu magħhom u ġudizzju kliniku.
- ^h Jinkludu tromboċitopenja immuni, pankreatite, artrite medjata mill-immunità, uveite u ċistite mhux infettiva.

Għal reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni suspettati, għandha ssir evalwazzjoni adegwata sabiex tikkonferma l-etjologija jew teskludi etjologiji alternattivi. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, IMFINZI u/jew tremelimumab għandhom jitwaqqfu u għandhom jingħataw kortikosteroidi. Ż-żieda tad-doża tal-kortikosteroidi u/jew l-użu ta' immunosoppressanti sistemici addizzjonali għandha tiġi kkunsidrata jekk ikun hemm aggravar jew l-ebda titjib. Ma' titjib għal \geq Grad 1, għandu jinbeda tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi u dan għandu jitkompla għal tal-inqas xahar. Wara s-sospensjoni, IMFINZI u/jew tremelimumab jistgħu jitkomplew fi żmien 12-il ġimgħha jekk ir-reazzjonijiet avversi jkun tjiebu għal \geq Grad 1 u d-doża tal-kortikosteroidi tkun tnaqqset għal \geq 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. IMFINZI u/jew tremelimumab għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti għal reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità rikorrenti ta' Grad 3 (severi) u għal kwalunkwe reazzjoni avversa ta' Grad 4 (ta' periklu għall-ħajja) medjata mill-immunità, hlief għal endokrinopatiji li huma kkontrollati b'ormoni ta' sostituzzjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (età ta' \leq 65 sena) (ara sezzjoni 5.1).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' IMFINZI f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat. Dejta minn pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever hija limitata wisq sabiex jinstiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Inbedoliment tal-fwied

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' IMFINZI għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat. Dejta minn pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever hija limitata wisq sabiex jinstiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMFINZI fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa fir-rigward ta' NSCLC, SCLC, BTC u HCC. M'hemm l-ebda *data* disponibbli. Barra l-indikazzjonijiet awtorizzati tiegħu, IMFINZI flimkien ma' tremelimumab ġie studjat fi tfal ta' bejn sena 1 u 17-il sena b'newroblastoma, tumor 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

IMFINZI huwa għal użu ġol-vini. Dan għandu jingħata bħala soluzzjoni ta' infużjoni ġol-vini fuq siegħa waħda (ara sezzjoni 6.6).

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

IMFINZI flimkien ma' kimoterapija

Meta IMFINZI jingħata flimkien ma' kimoterapija, agħti IMFINZI qabel il-kimoterapija fl-istess jum.

IMFINZI flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu

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

Meta IMFINZI jingħata flimkien mal-ħames doża ta' tremelimumab u terapija ta' manutenzjoni b'pemetrexed fil-ġimgħa 16, tremelimumab jingħata l-ewwel, segwit minn IMFINZI u mbagħad terapija ta' manutenzjoni b'pemetrexed fil-jum tad-dożaġġ.

IMFINZI, tremelimumab, u l-kimoterapija bbażata fuq il-platinu jingħataw bħala infużjonijiet ġol-vini separati. IMFINZI u tremelimumab jingħataw kull wieħed f'perjodu ta' siegħa waħda. Għall-kimoterapija bbażata fuq il-platinu, irreferi għall-SmPC għal informazzjoni dwar l-għoti. Għal terapija ta' manutenzjoni b'pemetrexed, irreferi għall-SmPC għal informazzjoni dwar l-għoti. Għandhom jintużaw boroż tal-infużjoni u filtri separati għal kull infużjoni.

Waqt l-ewwel ċiklu, tremelimumab għandu jiġi segwit minn IMFINZI li għandu jinbeda madwar siegħa (massimu sagħtejn) wara t-tmien tal-infużjoni b'tremelimumab. L-infużjoni bil-kimoterapija bbażata fuq il-platinu għandha tinbeda madwar siegħa (massimu sagħtejn) wara t-tmien tal-infużjoni b'IMFINZI. Jekk ma jkun hemm l-ebda thassib klinikament sinifikanti waqt l-ewwel ċiklu, allura, skont id-diskrezzjoni tat-tabib, ċikli sussegwenti ta' IMFINZI jistgħu jingħataw immedjament wara tremelimumab u l-perjodu ta' żmien bejn it-tmien tal-infużjoni b'IMFINZI u l-bidu tal-kimoterapija jista' jitnaqqas għal 30 minuta.

IMFINZI flimkien ma' tremelimumab

Meta IMFINZI jingħata flimkien ma' tremelimumab, agħti tremelimumab qabel IMFINZI fl-istess jum. IMFINZI u tremelimumab jingħataw bħala infużjonijiet ġol-vini separati. Irreferi għas-SmPC għal informazzjoni dwar id-dożaġġ ta' tremelimumab.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Traċċabbiltà

Sabiex titjeb it-traċċabbiltà ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

Pulmonite medjata mis-sistema immuni

Sehħet pulmonite jew mard interstizzjali tal-pulmun medjat mis-sistema immuni, definit bħala li jehtieg l-użu ta' kortikosteroidi sistemiċi u b'ebda etjoloġija alternata ċara f'pazjenti li rċievew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (ara sezzjoni 4.8).

Pulmonite u pulmonite minn radjazzjoni

Pulmonite minn radjazzjoni spiss tiġi osservata f'pazjenti li jirċievu terapija bir-radjazzjoni għall-pulmun u l-preżentazzjoni klinika tal-pulmonite u ta' pulmonite minn radjazzjoni hija simili ħafna. Fl-Istudju PACIFIC, f'pazjenti li temmew il-kura b'mill-inqas 2 ċikli ta' kimoradjazzjoni konkurrenti fi żmien 1 sa 42 jum qabel il-bidu tal-istudju, pulmonite jew pulmonite minn radjazzjoni sehħet f'161 (33.9%) pazjent fil-grupp ikkurat b'IMFINZI u fi 58 (24.8%) fil-grupp tal-plaċebo, inkluż Grad 3 (3.4% kontra 3.0%) u Grad 5 (1.1% kontra 1.7%).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pulmonite jew pulmonite minn radjazzjoni. Pulmonite suspettata għandha tiġi kkonfermata b'immagini radjografika u etjoloġiji oħrajn infettivi u relatati mal-mard għandhom jiġu esklużi, u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Epatite medjata mis-sistema immuni

Sehhet epatite medjata mis-sistema immuni, definita bħala li tehtieg l-użu ta' kortikosteroidi sistemici u b'ebda etjoloġija alternata ċara f'pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (ara sezzjoni 4.8). Immonitorja l-livelli ta' alanina amminotransferazi, aspartatamminotransferazi, bilirubina totali, u fosfatazi alkalina qabel il-bidu tat-trattament u qabel kull infużjoni sussegwenti. Monitoraġġ addizzjonali għandu jiġi kkunsidrat abbażi ta' evalwazzjoni klinika. Epatite medjata mis-sistema immuni għandha tiġi mmaniġġjata kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Kolite medjata mis-sistema immuni

Sehhet kolite medjata mis-sistema immuni, definita bħala li tehtieg l-użu ta' kortikosteroidi sistemici u b'ebda etjoloġija alternata ċara f'pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (ara sezzjoni 4.8). Ġew irrapportati reazzjonijiet avversi għal medicina ta' perforazzjoni intestinali u perforazzjoni tal-musrana l-kbira f'pazjenti li kienu qed jirċievu IMFINZI flimkien ma' tremelimumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' kolite/dijarea u perforazzjoni intestinali u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Endokrinopatiji medjati mis-sistema immuni

Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite medjati mis-sistema immuni

Sehnew ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite medjati mis-sistema immuni f'pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab, u l-ipotirojdiżmu jista' jsegwi l-ipertirojdiżmu (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal testijiet tal-funzjoni tat-tirojde anormali qabel u perjodikament waqt il-kura u kif indikat abbażi ta' evalwazzjoni klinika. Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite medjati mis-sistema immuni għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni

Sehhet insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni f'pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza adrenali. Għal insuffiċjenza adrenali sintomatika, il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immuni

Sehhet dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immuni li l-ewwel tista' tidher bħala ketoacidożi dijabetika li tista' tkun fatali jekk ma tiġix identifikata kmieni, f'pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' dijabete mellitus tat-tip 1. Għal dijabete mellitus tat-tip 1 sintomatika, il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Ipoфізіte/ipopitwitarizmu medjat mis-sistema immuni

Sehhet ipoфізіte jew ipopitwitarizmu medjat mis-sistema immuni f'pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' ipoфізіte jew ipopitwitarizmu. Għal ipoфізіte jew ipopitwitarizmu sintomatiku, il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Nefrite medjata mis-sistema immuni

Sehhet nefrite medjata mis-sistema immuni, definita bħala li tehtieg l-użu ta' kortikosteroidi sistemici u b'ebda etjoloġija alternata ċara f'pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal testijiet tal-funzjoni tal-kliwi anormali qabel u perjodikament waqt il-kura b'IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Raxx medjat mis-sistema immuni

Sehħ raxx jew dermatite medjata mis-sistema immuni (inkluż pemfigojd), definita bħala li teħtieg l-użu ta' kortikosteroidi sistemici u b'ebda etjologija alternata ċara f'pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (ara sezzjoni 4.8). Episodji tas-Sindrome ta' Stevens-Johnson jew ta' nekroliżi epidermali tossika ġew irrapportati f'pazjenti kkurati b'inibituri PD-1. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' raxx jew dermatite u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Mijokardite medjata mis-sistema immuni

Mijokardite medjata mis-sistema immuni, li tista' tkun fatali, f'pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' mijokardite medjata mis-sistema immuni u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Pankreatite medjata mis-sistema immuni

Pankreatite medjata mis-sistema immuni sehħet f'pazjenti li kienu qed jirċievu IMFINZI flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pankreatite medjata mis-sistema immuni u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Reazzjonijiet avversi oħra medjati mis-sistema immuni

Minħabba l-mekkanizmu ta' azzjoni ta' IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab, jistgħu jseħhu reazzjonijiet avversi oħra potenzjali medjati mis-sistema immuni. Ir-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li ġejjin ġew osservati f'pazjenti kkurati b'monoterapija b'IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab: mijastenija gravis, mjelite trasversali, mijożite, polimijożite, meningite, enċefalite, is-sindrome ta' Guillain-Barré, tromboċitopenija immuni, artrite medjata mill-immunità, uveite u ċistite mhux infettiva (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi u għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Ġew irrapportati diversi reazzjonijiet relatati mal-infużjoni f'pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (ara sezzjoni 4.8). Reazzjonijiet relatati ma' infużjoni għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Pazjenti b'mard awtoimmuni pre-eżistenti

F'pazjenti b'mard awtoimmuni pre-eżistenti (AID), *data* minn studji ta' osservazzjoni tissuggerixxi riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità wara terapija b'inibitur tal-punt ta' kontroll tal-immunità meta mqabbla ma' pazjenti mingħajr AID pre-eżistenti. Barra minn hekk, attakki tal-AID sottostanti kienu frekwenti, iżda l-maġġoranza kienu ħfief u manigġevoli

Prekawzjoni speċifika għall-mard (BTC)

Kolanġite u infezzjonijiet tal-passaġġ biljari

Il-kolanġite u l-infezzjonijiet tal-passaġġ biljari mhumiex rari f'pazjenti b'BTC avanzat. Avvenimenti ta' kolanġite kienu rrapportati f'TOPAZ-1 fiż-żewġ gruppi ta' trattament (14.5% [IMFINZI + kimoterapija] kontra 8.2% [plāċebo + kimoterapija]); dawn kienu l-aktar marbuta ma' stents biljari u ma kinux medjati mis-sistema immuni fl-etjologija. Il-pazjenti b'BTC (speċjalment dawk bi stents biljari) għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-iżvilupp ta' kolanġite jew infezzjonijiet tal-passaġġ biljari qabel il-bidu tat-trattament u, regolarment, wara dan.

NSCLC metastatiku

Id-*data* disponibbli f'pazjenti anzjani (≥ 75 sena) ttrattati b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu hija limitata (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Hija rrakkomandata kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali ta' dan il-kors fuq bażi individwali.

Pazjenti esklużi mill-istudji kliniċi

Il-pazjenti b'dawn li ġejjin ġew esklużi mill-istudji kliniċi: punteġġ tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi ≤ 2 ; marda awtoimmuni ddokumentata attiva jew preċedenti fi żmien sentejn mill-bidu tal-istudju; storja ta' immunodeficijenza; storja ta' reazzjonijiet avversi severi medjati mis-sistema immuni; kondizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika, hliet doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici (10 mg/jum prednisone jew ekwivalenti); mard interkurrenti mhux ikkontrollat, tuberkulożi attiva jew epatite B jew C jew infezzjoni tal-HIV jew pazjenti li jirċievu vaċċin haġ attenwat fi żmien 30 jum qabel jew wara l-bidu ta' IMFINZI. Fin-nuqqas tad-dejta, durvalumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali. Is-sigurtà ta' irradjazzjoni kranjali profilattika (PCI, prophylactic cranial irradiation) konkurrenti b'IMFINZI f'pazjenti b'ES-SCLC mhijjex magħrufa.

Għal aktar informazzjoni dwar il-kriterji ta' esklużjoni għal kull studju speċifiku ara sezzjoni 5.1.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra jew forom ohra ta' interazzjoni

L-użu ta' kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti qabel il-bidu ta' durvalumab, għajr doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici (≤ 10 mg/jum prednisone jew ekwivalenti), mhuwiex irrakkomandat minhabba l-interferenza potenzjali tagħhom mal-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta' durvalumab. Madankollu, il-kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti ohra jistgħu jintużaw wara l-bidu ta' durvalumab biex jiġu kkurati reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni (ara sezzjoni 4.4).

Ma sar l-ebda studju tal-interazzjoni mediċinali tal-farmakokinetika (PK) formali b'durvalumab. Peress li l-passaġġi ta' eliminazzjoni primarji ta' durvalumab huma kataboliżmu tal-proteina permezz ta' sistema retikuloendoteljali jew dispożizzjoni medjata mill-mira, mhi mistennija l-ebda interazzjoni mediċinali metabolika. L-interazzjoni PK mediċinali bejn durvalumab u l-kimoterapija ġiet ivvalutata fl-istudju CASPIAN u wriet li t-trattament konkomitanti ma' durvalumab ma kellux impatt fuq il-PK ta' etoposide, carboplatin jew cisplatin. Barra minn hekk, abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, it-trattament ta' kimoterapija konkomitanti ma kellux impatt sinifikanti fuq il-PK ta' durvalumab. L-interazzjonijiet PK mediċinali bejn durvalumab flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu ġew ivvalutati fl-istudju POSEIDON u ma wrew l-ebda interazzjoni PK klinikament sinifikattiva bejn tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed, carboplatin jew cisplatin fit-trattament konkomitanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

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

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' durvalumab f'nisa tqal. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, durvalumab għandu l-potenzjal li jhalli impatt fuq iż-żamma tat-tqala, u f'mudell tat-tqala alloġeniku tal-ġurdien, tfixkil fl-għoti ta' sinjal ta' PD-L1 intwera li jirriżulta f'żieda fit-telf tal-fetu. Studji f'animali b'durvalumab mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). IgG1 tal-bniedem hija magħrufa li taqbeż il-barriera tal-plaċenta u l-qsim tal-plaċenta ta' durvalumab ġie kkonfermat fi studji tal-animali. Durvalumab jista' jikkawża hsara lill-fetu meta jinghata lil mara tqila. L-użu ta' durvalumab mhux irrakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament u għal tal-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża.

Treddigh

Mhux magħruf jekk durvalumab jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta tossikoloġika f'xadini cynomolgus uriet li kien hemm livelli baxxi ta' durvalumab fil-ħalib tas-sider f'jum 28 wara t-

twelid (ara 5.3). Fil-bnedmin, l-antikorpi jistgħu jimxu għall-halib tas-sider, iżda l-potenzjal għal assorbiment u hsara lit-tarbija tat-twelid mhuwiex magħruf. Madankollu, riskju potenzjali għall-wild li jitredda' mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk għandux jitwaqqaf it-treddigh jew jekk għandhiex issir astensjoni minn terapija b' durvalumab filwaqt li għandu jitqies il-benefiċċju tat-treddigh għall-wild u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effetti potenzjali ta' durvalumab fuq il-fertilità fil-bnedmin jew fl-animali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

IMFINZI bhala monoterapija

Is-sigurtà ta' IMFINZI bhala monoterapija hija bbażata fuq *data* miġbura f'4 045 pazjent f'bosta tipi ta' tumuri. IMFINZI ngħata f'doża ta' 10 mg/kg kull ġimagħtejn, 20 mg/kg kull 4 ġimghat jew 1 500 mg kull 4 ġimghat. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (> 10%) kienu sogħla/sogħla produttiva (18.7%), dijarea (16.1%), raxx (15.5%), artralġja (13.8%), deni (13.0%), uġiġħ addominali (13.0%), infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (12.1%), prurite (11.4%) u ipotirojdiżmu (10.9%). Ir-reazzjonijiet avversi ta' NCI CTCAE Grad \geq 3 l-aktar komuni (> 2%) kienu pulmonite (3.6%) u žieda fl-aspartatamminotransferazi/žieda fl-alanina amminotransferazi (2.9%).

IMFINZI twaqqaf minhabba reazzjonijiet avversi fi 3.7% tal-pazjenti. Ir-reazzjoni avversa l-aktar komuni li wasslet għat-twaqqif tat-trattament kienu pulmonija (0.9%) u pulmonite (0.7%).

IMFINZI ġie mdewwem jew interrott minhabba reazzjonijiet avversi fi 13.0% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal dewmien jew interruzzjoni tad-doża kienu pulmonite (2.2%) u žieda fl-aspartatamminotransferazi/žieda fl-alanina amminotransferazi (2.2%).

Is-sigurtà ta' IMFINZI bhala monoterapija f'pazjenti ttrattati għal HCC hija bbażata fuq *data* f'492 pazjent u kienet konsistenti mal-profil ġenerali tas-sigurtà fil-grupp ta' monoterapija ta' IMFINZI (N = 4 045). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (> 10 %) kienu AST miżjuda/ALT miżjuda (20.3 %), uġiġħ addominali (17.9 %), dijarea (15.9 %), prurite (15.4 %), u raxx (15.2 %). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (> 2 %) ta' \geq 3 kienu žieda fl-AST/ALT (8.1 %) u wġiġħ addominali (2.2 %).

IMFINZI twaqqaf minhabba reazzjonijiet avversi fi 3.7 % tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għall-waqfien tal-kura kienu AST miżjuda/ALT miżjuda (0.8 %) u epatite (0.6 %).

IMFINZI ġie ttardjat jew interrott minhabba reazzjonijiet avversi fi 11.6 % tal-pazjenti. Ir-reazzjoni avversa l-aktar komuni li wasslet għal dewmien jew interruzzjoni tad-doża kienet žieda fl-AST/ALT (5.9 %).

IMFINZI flimkien ma' kimoterapija

Is-sigurtà ta' IMFINZI flimkien ma' kimoterapija hija bbażata fuq *data* miġbura f'603 pazjenti minn 2 studji (TOPAZ-1 u CASPIAN). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (> 10%) kienu newtrogenija (53.1%), anemija (43.9%), dardir (37.5%), għeja (36.8%), tromboċitopenja (28.0%), stitikezza (25.4%), tnaqqis fl-aptit (22.6%), uġiġħ addominali (18.4%), alopeċja (18.4%), lewkopenja (17.2%), rimettar (16.9%), deni (15.1%), raxx (14.8%), dijarea (13.8%), žieda fl-aspartatamminotransferazi jew fl-alanina amminotransferazi (10.9%), sogħla/sogħla produttiva (10.8%), u ħakk (10.4%). Ir-reazzjonijiet avversi ta' NCI CTCAE Grad \geq 3 l-aktar komuni (> 2%) ta' Grad 3-4 kienu newtrogenija (35.2%), anemija (17.4%), tromboċitopenja (11.1%), lewkopenja (7.1%), għeja (5.0%), newtrogenija bid-deni (3.0%), žieda fl-aspartatamminotransferazi jew fl-alanina amminotransferazi (2.8%) u pulmonite (2.5%).

IMFINZI twaqqaf minhabba reazzjonijiet avversi fi 2.0% tal-pazjenti. Ir-reazzjoni avversa l-aktar komuni li wasslet għat-twaqqif tat-trattament kienet għeja (0.3%).

IMFINZI għe mdewwem jew interrott minhabba reazzjonijiet avversi f'29.2% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal dewmien jew interruzzjoni tad-doża kienu newtrogenja (17.1%), anemija (3.8%), tromboċitopenja (4.3%), lewkopenja (3.5%), għeja (1.7%) u deni (1.3%).

IMFINZI flimkien ma' tremelimumab 75 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu

Is-sigurtà ta' IMFINZI mogħti flimkien ma' tremelimumab 75 mg u kimoterapija hija bbażata fuq *data* fi 330 pazjent b'NSCLC metastatiku. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (> 20%) kienu anemija (49.7%), nawsjia (41.5%), newtrogenja (41.2%), għeja (36.1%), raxx (25.8%), tromboċitopenja (24.5%) u dijarea (21.5%). Ir-reazzjonijiet avversi ta' NCI CTCAE Grad \geq 3 l-aktar komuni (> 2%) kienu newtrogenja (23.9%), anemija (20.6%), pulmonite (9.4%), tromboċitopenja (8.2%), lewkopenja (5.5%), għeja (5.2%), zieda fil-lipase (3.9%), zieda fl-amylase (3.6%), newtrogenja bid-deni (2.4%), kolite (2.1%) u zieda fl-aspartatamminotransferazi/zieda fl-alanina aminotransferazi (2.1%).

IMFINZI twaqqaf minhabba reazzjonijiet avversi fi 8.5% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għat-twaqqif tat-trattament kienu pulmonite (2.1%) u kolite (1.2%).

IMFINZI għe interrott minhabba reazzjonijiet avversi f'49.4% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal interruzzjoni fid-doża kienu newtrogenja (16.1%), anemija (10.3%), tromboċitopenja (7.3%), lewkopenja (5.8%), pulmonite (5.2%), zieda fl-aspartatamminotransferazi/zieda fl-alanina aminotransferazi (4.8%), kolite (4.8%) u pulmonija (3.3%).

IMFINZI flimkien ma' tremelimumab 300 mg

Is-sigurtà ta' IMFINZI mogħti flimkien ma' doża waħda ta' tremelimumab 300 mg hija bbażata fuq *data* miġbura (grupp tal-HCC) f'462 pazjent b'HCC mill-Istudju HIMALAYA u studju ieħor f'pazjenti b'HCC, Studju 22. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (> 10%) kienu raxx (32.5%), prurite (25.5%), dijarea (25.3%), uġiġħ addominali (19.7%), zieda fl-aspartatamminotransferazi/zieda fl-alanina aminotransferazi (18.0%), deni (13.9%), ipotirojdiżmu (13.0%), sogħla/sogħla produttiva (10.8%), edema periferali (10.4%) u zieda fil-lipase (10.0%) (ara Tabella 4). Ir-reazzjonijiet avversi severi l-aktar komuni (NCI CTCAE Grad \geq 3) kienu zieda fl-aspartatamminotransferazi/zieda fl-alanina aminotransferazi (8.9%), zieda fil-lipase (7.1%), zieda fl-amilazi (4.3%) u dijarea (3.9%).

Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni kienu kolite (2.6%), dijarea (2.4%), pulmonite (2.2%), u epatite (1.7%).

Il-frekwenza ta' twaqqif tat-trattament minhabba reazzjonijiet avversi kienet 6.5%. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għat-twaqqif tat-trattament kienu epatite (1.5%) u zieda fl-aspartatamminotransferazi/zieda fl-alanina aminotransferazi (1.3%).

Is-severità tar-reazzjonijiet avversi għal medicina giet ivvalutata abbażi tas-CTCAE, li tiddefinixxi grad 1 = ħafif, grad 2 = moderat, grad 3 = sever, grad 4 = periklu għall-ħajja u grad 5 = mewt

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

It-Tabella 3 telenka l-inċidenzi tar-reazzjonijiet avversi fis-sett tad-*data* tas-sigurtà miġbura ta' monoterapija b'IMFINZI (N=4 045) u f'pazjenti ttrattati b'IMFINZI flimkien ma' kimoterapija (N=603). Sakemm ma jkunx iddikjarat mod ieħor, it-Tabella 4 telenka l-inċidenzi tar-reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu fl-istudju POSEIDON (N=330) u f'pazjenti ttrattati b'IMFINZI flimkien ma' doża waħda ta' tremelimumab 300 mg fil-grupp tal-HCC (N=462). Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi f'MedDRA. F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversihuma pprezentati fi frekwenza li tonqos. Il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull ADR hija definita kif ġej: komuni ħafna (\leq 1/10); komuni (\leq 1/100 sa $<$ 1/10); mhux komuni (\leq 1/1 000

sa <1/100); rari ($\leq 1/10\ 000$ sa <1/1 000); rari ħafna (<1/10 000); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għal mediċina huma ppreżentati skont is-serjeta' li tonqos.

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi għal mediċina f'pazjenti ttrattati b'IMFINZI

	IMFINZI bhala monoterapija	IMFINZI flimkien ma' kimoterapija
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Komuni ħafna	Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ^a	
Komuni	Pulmonite ^{b,c} , Influenza, Kandidjaži orali, Infezzjonijiet fis-sniien u fit-tessut artab tal-halq ^d	Pulmonite ^{b,c} , Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ^a
Mhux komuni		Kandidjaži orali, Influenza, Infezzjonijiet fis-sniien u fit-tessut artab tal-halq ^d
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Komuni ħafna		Anemija, Lewkopenija ^e , Newtrogenija ^f , Tromboċitopenija ^g
Komuni		Newtrogenija bid-deni, Panċitopenija ^e
Rari	Tromboċitopenija immuni ^e	
Disturbi endokrinali		
Komuni ħafna	Ipotirojdiżmu ^h	
Komuni	Ipertirojdiżmu ⁱ	Indeboliment adrenali, Ipertirojdiżmu ⁱ , Ipotirojdiżmu ^h
Mhux komuni	Tirojdite ^j , Insuffiċjenza adrenali	Tirojdite ^j , Dijabete mellitus tat-tip 1
Rari	Dijabete mellitus tat-tip 1, Ipoċiżite/Ipopitwitarizmu, Dijabete insipidus	
Disturbi fl-ghajnejn		
Rari	Uveite	Uveite
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Komuni ħafna		Tnaqqis fl-aptit
Disturbi fis-Sistema Nervuża		
Komuni		Newropatija periferali ^k
Rari	Mijastenija gravis, Meningite ^l	
Mhux magħruf	Enċefalite mhux infettiva ^m , Sindrome ta' Guillain-Barré, Mjelite trasversali ⁿ	
Disturbi fil-qalb		
Mhux komuni	Mijokardite	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Komuni ħafna	Sogħla/Sogħla Produttiva	Sogħla/Sogħla Produttiva
Komuni	Pulmonite ^c , Disfonija	Pulmonite
Mhux komuni	Mard interstizjali tal-pulmun	Mard interstizjali tal-pulmun, Disfonija
Disturbi gastro-intestinali		
Komuni ħafna	Dijarea, Ugiġh addominali ^o	Dijarea, Ugiġh addominali ^o , Stitikezza, Dardir, Rimettar
Komuni		Stomatite ^p
Mhux komuni	Kolite ^q , Pankreatite ^r	Kolite ^q , Pankreatite ^r
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
Komuni ħafna		Żieda fl-aspartatamminotransferazi jew żieda fl-alanina amminotransferazi ^s

Komuni	Epatite ^{c,t} , Żieda fl- aspartatamminotransferazi jew żieda fl-alanina amminotransferazi ^{c,s}	Epatite ^{c,t}
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		
Komuni hafna	Raxx ^u , Ħakk	Raxx ^u , Alopecċja, Ħakk
Komuni	Għaraq billejl	Dermatite
Mhux komuni	Dermatite, Psorjażi, Pemfigojd ^v	Pemfigojd ^v , Għaraq billejl, Psorjażi
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
Komuni hafna	Artralġja	
Komuni	Mijalġija	Mijalġija, Artralġja
Mhux komuni	Mijożite	Artrite medjata mill-immunità
Rari	Polimijożite ^w , Artrite medjata mill- immunità	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		
Komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demmi, Diżurja	Żieda fil-kreatinina fid-demmi, Diżurja
Mhux komuni	Nefrite ^x	
Rari	Ċistite mhux infettiva	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Komuni hafna	Deni	Deni, Għeja ^y
Komuni	Edema periferali ^z	Edema periferali ^z
Korriment u avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		
Komuni	Reazzjoni relatata mal-infużjoni ^{aa}	Reazzjoni relatata mal-infużjoni ^{aa}

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi jistgħu ma jkunux kompletament attribwiti għal durvalumab wahdu iżda jista' jkun fihom kontributi mill-marda sottostanti jew minn prodotti mediċinali oħra użati f' kombinazzjoni.

^a tinkludi laringite, nazofaringite, aġġess peritonsillari, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, trakeobronkite u infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju.

^b tinkludi pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii, pulmonite, pulmonite adenovirali, pulmonite batterika, pulmonite citomegalovirali, pulmonite haemophilus, pulmonite pneumokokkali, pulmonite streptokokkali, pulmonite kkawżata minn candida u pulmonite kkawżata minn legionella.

^c tinkludi riżultat fatali.

^d tinkludi ġingivite, infezzjoni fil-ħalq, perijodontite, pulpite dentali, aġġess fis-snien u infezzjoni fis-snien.

^e tinkludi l-lewkopenija u tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demmi.

^f tinkludi n-newtopenija u tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili.

^g tinkludi t-tromboċitopenija u tnaqqis fl-għadd tal-pjastrini.

^h tinkludi ipotiroidiżmu awtoimmuni, ipotiroidiżmu, ipotiroidiżmu medjat mis-sistema immunitarja, żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demmi.

ⁱ tinkludi ipertiroidiżmu, marda ta' Basedow, ipertiroidiżmu medjat mis-sistema immunitarja u tnaqqis fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demmi.

^j tinkludi tirojdite awtoimmuni, tirojdite medjata mill-immuni, tirojdite u tirojdite subakuta.

^k tinkludi newropatija periferali, parestesija u newropatija sensorja periferali.

^l tinkludi meningite u meningite mhux infettiva.

^m il-frekwenza rappurtata minn studji kliniċi sponsorjati minn AstraZeneca barra mis-sett tad-*data* miġbur hija rari u tinkludi eżitu fatali.

ⁿ avvenimenti ġew irrapportati mid-data ta' wara t-tqegħid fis-suq.

^o tinkludi uġiġħ addominali, uġiġħ addominali fil-parti t'isfel, uġiġħ addominali fil-parti ta' fuq u fil-parti tal-ġenb.

^p tinkludi stomatite u infjammazzjoni mukożali.

^q tinkludi kolite, enterite, enterokolite u proktite.

^r tinkludi pankreatite u pankreatite akuta.

^s tinkludi żieda fl-alanina amminotransferazi, żieda fl-aspartatamminotransferazi, żieda fl-enzima tal-fwied u żieda fit-transaminases.

^t tinkludi epatite, epatite awtoimmuni, epatite tossika, korriment epatoċellulari, epatite akuta, epatotossicità u epatite medjata mis-sistema immunitarja.

^u tinkludi raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx pruritiku, raxx pustulari, eritema, ekżema u raxx.

^v tinkludi pemfigojd, dermatite bulluża u pemfigu. Il-frekwenza rrapportata minn studji mitmuma u li għadhom għaddejjin hija mhux komuni.

^w giet osservata polimijozite (fatali) f'pazjent ittrattat b'IMFINZI minn studju kliniku sponsorjat li għadu għaddej barra mis-sett tad-*data* miġbur.

^x tinkludi nefrite awtoimmuni, nefrite tubulointerstizjali, nefrite, glomerulonefrite u glomerulonefrite membranuża.

^y tinkludi għeja u astenija.

^z tinkludi edema periferali u nefha periferali.

^{aa} tinkludi reazzjoni relatata mal-infużjoni u urtikarja b'bidu fil-jum tad-dożaġġ jew jum wara d-dożaġġ.

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi għall-medicina f'pazjentit ttrattati b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab

	IMFINZI flimkien ma' tremelimumab 75 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu	IMFINZI flimkien ma' tremelimumab 300 mg
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Komuni ħafna	Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ^a , Pulmonite ^b	
Komuni	Influenza, Kandidjaži orali	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ^a , Pulmonite ^b , Influenza, Infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artab ^c
Mhux komuni	Infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artab ^c	Kandidjaži orali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Komuni ħafna	Anemija ^d , Newtrogenija ^{d,e} , Tromboċitopenija ^{d,f} , Lewkopenija ^{d,g}	
Komuni	Newtrogenija bid-deni ^d , Panċitopenija ^d	
Mhux komuni	Tromboċitopenija immuni	
Mhux magħruf		Tromboċitopenija immuni ^h
Disturbi fis-sistema endokrinarja		
Komuni ħafna	Ipotirojdiżmu ⁱ	Ipotirojdiżmu ⁱ
Komuni	Ipertirojdiżmu ^j , Insuffiċjenza adrenali, Ipopitwitarizmu/Ipofiziċite, Tirojdite ^k	Ipertirojdiżmu ^j , Tirojdite ^k , Insuffiċjenza adrenali
Mhux komuni	Dijabete insipidus, Dijabete mellitus tat-tip 1	Ipopitwitarizmu/Ipofiziċite
Mhux magħruf		Dijabete insipidus ^h , Dijabete mellitus tat-tip 1 ^h
Disturbi fl-għajnejn		
Mhux komuni	Uveite	
Rari		Uveite ^h
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit ^d	
Disturbi fis-sistema nervuża		
Komuni	Newropatija periferali ^{d,l}	
Mhux komuni	Enċefalite ^m ,	Mijestenija gravis, Meningite
Mhux magħruf	Mijestenija gravis ⁿ , sindrome ta' Guillain-Barre ⁿ , Meningite ⁿ	Sindrome ta' Guillain-Barre ^h , Enċefalite ^h
Disturbi fil-qalb		
Mhux komuni	Mijokardite ^o	Mijokardite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Komuni ħafna	Sogħla/Sogħla produttiva	Sogħla/sogħla produttiva

	IMFINZI flimkien ma' tremelimumab 75 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu	IMFINZI flimkien ma' tremelimumab 300 mg
Komuni	Pulmonite ^p , Disfonija	Pulmonite ^p
Mhux komuni	Mard interstizjali tal-pulmun	Disfonija, Mard interstizjali tal-pulmun
Disturbi gastro-intestinali		
Komuni ħafna	Nawsja ^d , Dijarea, Stitikezza ^d , Rimettar ^d	Dijarea, Uġiġħ addominali ^q
Komuni	Stomatite ^{d,r} , Żieda fl-amylase, Uġiġħ addominali ^q , Żieda fil-lipase, Kolite ^s , Pankreatite ^t	Żieda fil-lipase, Żieda fl-amylase, Kolite ^s , Pankreatite ^t
Mhux magħruf	Perforazzjoni intestinali ⁿ , Perforazzjoni tal-musrana l-kbira ⁿ	Perforazzjoni intestinali ^h , Perforazzjoni tal-musrana l-kbira ^h
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
Komuni ħafna	Żieda fl-aspartatamminotransferazi/Żieda fl-alanina amminotransferazi ^u	Żieda fl-aspartatamminotransferazi/Żieda fl-alanina amminotransferazi ^u
Komuni	Epatite ^v	Epatite ^v
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Komuni ħafna	Alopeċja ^d , Raxx ^w , Prurite	Raxx ^w , Prurite
Komuni		Dermatite ^x , Għaraq billejl,
Mhux komuni	Dermatite, Għaraq billejl, Pemfigojd	Pemfigojd
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		
Komuni ħafna	Artralġja	
Komuni	Mijalġija	Mijalġija
Mhux komuni	Mijożite, Polimijożite, Artrite medjata mill-immunità ⁿ	Mijożite, Polimijożite, Artrite medjata mill-immunità
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		
Komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demem, Diżurja	Żieda fil-kreatinina fid-demem, Diżurja
Mhux komuni	Nefrite, Ćistite mhux infettiva	Nefrite ^y
Mhux magħruf		Ćistite mhux infettiva ^h
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Komuni ħafna	Għeja ^d , Deni	Deni, Edema periferali ^z
Komuni	Edema periferali ^z	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		
Komuni	Reazzjoni relatata mal-infużjoni ^{aa}	Reazzjoni relatata mal-infużjoni ^{aa}

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

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

^c Tinkludi perjodontite, pulpite dentali, axxess fis-sniien u infezzjoni fis-sniien.

^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 trombocitopenija.

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

^h Ma ġietx osservata reazzjoni avversa fl-grupp tal-HCC, iżda ġiet irrappurtata f'pazjenti trattati b'IMFINZI jew IMFINZI+tremelimumab fi studji kliniċi sponsorizzati minn AstraZeneca.

ⁱ Tinkludi żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demem, ipotirojdiżmu u ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja.

^j Tinkludi tnaqqis fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demem u ipertirojdiżmu.

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

^l Tinkludi newropatija periferali, parasteżija u newropatija sensorjali periferali

^m Tinkludi enċefalite u enċefalite awtoimmuni

ⁿ Ma gietx osservata reazzjoni avversa fl-istudju POSEIDON iżda giet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'IMFINZI jew b'IMFINZI+tremelimumab fi studji kliniċi barra mis-sett tad-data ta' POSEIDON.

^o Tinkludi mijokardite awtoimmuni.

^p Tinkludi pulmonite medjata mis-sistema immunitarja u pulmonite.

^q Tinkludi uġiġh addominali, uġiġh fil-parti t'isfel tal-addome, uġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome u fil-parti tal-ġenb.

^r Tinkludi infjammazzjoni mukożali u stomatite.

^s Tinkludi kolite, enterite u enterokolite.

^t Tinkludi pankreatite awtoimmuni, pankreatite u pankreatite akuta.

^u Tinkludi zieda fl-alanina aminotransferazi, zieda fl-aspartataminotransferazi, zieda fl-enzima tal-fwied u zieda fit-transaminases.

^v Tinkludi epatite awtoimmuni, epatite, korriment epatoċellulari, epatotossicità, epatite akuta u epatite medjata mis-sistema immuni.

^w Tinkludi ekżema, eritema, raxx, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx pruritik u raxx pustulari.

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

^y Tinkludi nefrite awtoimmuni u nefrite medjata mis-sistema immunitarja.

^z Tinkludi edema periferali u nefha periferali.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

IMFINZI jiġi assoċjat ma' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni. Hafna minn dawn, inkluż reazzjonijiet severi, għaddew wara li nbdiat terapija medika xierqa u/jew modifiki tat-trattament (ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" taht). Id-dejta għar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li ġejjin tirrifletti d-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ta' monoterapija b'IMFINZI ta' 4 045 pazjenti li tinkludi l-Istudju PACIFIC u studji addizzjonali f'pazjenti b'diversi tumuri solidi, f'indikazzjonijiet li għalihom mhuwiex approvat durvalumab. Fl-istudji kollha, IMFINZI nġhata b'doża ta' 10 mg/kg kull ġimagħtejn, 20 mg/kg kull 4 ġimġhat, jew 1 500 mg kull 3 jew 4 ġimġhat. Id-dettalji għar-reazzjonijiet avversi sinifikanti għal IMFINZI meta jingħata flimkien ma' kimoterapija huma ppreżentati jekk ġew innutati differenzi klinikament rilevanti meta mqabbel ma' monoterapija b'IMFINZI.

Id-data għar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li ġejjin hija bbażata fuq 2 280 pazjent li rċiew IMFINZI 20 mg/kg kull 4 ġimġhat flimkien ma' tremelimumab 1 mg/kg jew IMFINZI 1 500 mg flimkien ma' tremelimumab 75 mg kull 4 ġimġhat. Id-dettalji għar-reazzjonijiet avversi sinifikanti għal IMFINZI meta jingħata flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu huma ppreżentati jekk ikunu ġew osservati differenzi klinikament rilevanti meta mqabbel ma' IMFINZI flimkien ma' tremelimumab.

Id-data għar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immunitarja li ġejjin tirrifletti wkoll il-baži tad-data dwar is-sigurtà kombinata ta' IMFINZI flimkien ma' tremelimumab 300 mg ta' 462 pazjent bl-HCC (il-grupp tal-HCC). F'dawn iż-żewġ studji, IMFINZI nġhata f'doża ta' 1 500 mg flimkien ma' tremelimumab 300 mg kull 4 ġimġhat.

Il-linji gwida dwar il-ġestjoni għal dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti fis-sezzjoni 4.2 u 4.4.

Pulmonite medjata mis-sistema immuni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ma' monoterapija ta' IMFINZI, (n = 4 045 tipi ta' tumuri multipli), pulmonite medjata mis-sistema immuni seħhet f'103 (2.5%) pazjent, inkluż Grad 3 f'27 pazjent (0.7%), Grad 4 f'2 pazjenti (< 0.1%) u Grad 5 f'7 (0.2%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 56 jum (medda: 2 – 814-il jum). Hamsa u sebgħin mill-103 pazjent li rċiew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum), 2 pazjenti rċiew ukoll infliximab u pazjent 1 li rċiewa wkoll cyclosporine. IMFINZI twaqqaf f'40 pazjent. Ir-rizoluzzjoni seħhet f'61 pazjent.

Pulmonite medjata mis-sistema immuni seħhet aktar ta' spiss f'pazjenti fl-Istudju PACIFIC li temmew il-kura b'kimoradjazzjoni konkurrenti fi żmien 1 sa 42 jum qabel il-bidu tal-istudju (10.7%), milli fil-pazjenti l-oħra fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata (1.0%).

Fl-Istudju PACIFIC (n=475 fil-fergħa ta' IMFINZI, u n=234 fil-fergħa tal-plaċebo), pulmonite medjata mis-sistema immuni seħhet f'47 (9.9%) pazjent fil-grupp ikkurat b'IMFINZI u 14 (6.0%) il-pazjent fil-grupp tal-plaċebo, inkluż Grad 3 f'9 (1.9%) pazjenti fuq IMFINZI kontra 6 (2.6%) pazjenti fuq il-plaċebo u Grad 5 (fatali) f'4 (0.8%) pazjenti fuq IMFINZI kontra 3 (1.3%) pazjenti fuq il-plaċebo. Iż-żmien medjan għall-bidu fil-grupp ikkurati b'IMFINZI kien ta' 46 jum (medda: 2-342 jum) kontra 57 jiem (medda: 26-253 jum) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo. Fil-grupp ikkurat b'IMFINZI, il-pazjenti kollha rċievew kortikosteroidi sistemici, inkluż 30 pazjent li rċievew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum) u 2 pazjenti rċievew ukoll infliximab. Fil-grupp tal-plaċebo, 11 mis-16-il pazjent irċievew kortikosteroidi sistemici, inkluż 12-il pazjent li rċievew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum) u pazjent wiehed irċieva wkoll cyclophosphamide u tacrolimus. Ir-riżoluzzjoni seħhet għal 29 pazjent fil-grupp ikkurat b'IMFINZI kontra 6 f'tal-plaċebo.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), pulmonite medjata mis-sistema immuni seħhet f'86 (3.8%) pazjent, inkluż Grad 3 fi 30 (1.3%) pazjent, Grad 4 f'pazjent wiehed (<0.1%), u Grad 5 (fatali) f'7 (0.3%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 57 jum (medda: 8 - 912-il jum). Il-pazjenti kollha rċievew kortikosteroidi sistemici u 79 mis-86 pazjent irċievew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Seba' pazjenti rċievew immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'39 pazjent. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'51 pazjent.

Fil-grupp tal-HCC, seħhet pulmonite medjata mis-sistema immunitarja f'16-il (1.3%) pazjent, inkluż Grad 3 f'pazjent wiehed (0.2%) u Grad 5 (fatali) f'pazjent wiehed (0.2%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 29 jum (medda: 5-774 jum). Sitt pazjenti rċievew kortikosteroidi sistemici, u 5 mis-6 pazjenti rċievew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wiehed ingħata wkoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'żewġ pazjenti. Il-fejqa seħh fi 3 pazjenti.

Epatite medjata mis-sistema immuni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'monoterapija b'IMFINZI, epatite medjata mis-sistema immuni seħhet f'112 (2.8%) pazjent, inkluż Grad 3 f'65 (1.6%) pazjent, Grad 4 fi 8 pazjenti (0.2%) u Grad 5 (fatali) f'6 pazjenti (0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 31 jum (medda: 1-644 jum). Sitta u tmenin mill-112 pazjent irċievew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Seba' pazjenti rċievew ukoll kura b'mycophenolate. IMFINZI twaqqaf f'26 pazjent. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'54 pazjent.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), epatite medjata mis-sistema immuni seħhet fi 80 (3.5%) pazjent, inkluż Grad 3 fi 48 (2.1%) pazjent, Grad 4 fi 8 (0.4%) pazjenti, u Grad 5 (fatali) f'2 (< 0.1%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 36 jum (medda: 1 - 533 jum). Il-pazjenti kollha rċievew kortikosteroidi sistemici u 68 mit-80 pazjent irċievew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tmien pazjenti rċievew immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'27 pazjent. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'47 pazjent.

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

Kolite medjata mis-sistema immuni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b' monoterapija b'IMFINZI, kolite jew dijarea medjata mis-sistema immuni seħhet f'77 (1.9%) pazjent, inkluż Grad 3 fi 15-il pazjent (0.4%) u Grad 4 f'2 pazjenti (< 0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 71 jum (medda: 1-920 jum). Ħamsa u ħamsin mis-77 pazjent irċievew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Żewġ pazjenti rċievew ukoll kura b'infliximab u pazjent 1 irċieva wkoll mycophenolate. IMFINZI twaqqaf fi 13-il pazjent. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'54 pazjent.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), kolite jew dijarea medjata mis-sistema immuni seħhet f'167 (7.3%) pazjent, inkluż Grad 3 f'76 (3.3%) pazjent u Grad 4 fi 3 (0.1%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 57 jum (medda: 3-906 ijiem). Il-pazjenti kollha rċievew kortikosteroidi sistemici u 151 mill-167 pazjent irċievew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tnejn u għoxrin pazjent irċievew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'54 pazjent. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'141 pazjent.

Perforazzjoni intestinali u perforazzjoni tal-intestini l-kbar ġew irrappurtati b' mod mhux komuni f' pazjenti li rċievew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab.

Fil-grupp tal-HCC, seħhet kolite jew dijarea medjata mis-sistema immunitarja f'31 (6.7%) pazjent, inkluż Grad 3 fi 17-il (3.7%) pazjent. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 23 jum (medda: 2-479 jum). Il-pazjenti kollha rċievew kortikosteroidi sistemici, u 28 minn 31 pazjent irċievew trattament b' doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Erba' pazjenti rċievew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'5 pazjenti. Il-fejqa seħh f'29 pazjent. Perforazzjoni intestinali ġiet irrappurtata f' pazjenti li rċievew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (rari) fi studji barra mill-grupp tal-HCC.

Endokrinopatiji medjati mis-sistema immuni

Ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b' monoterapija b'IMFINZI, ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni seħh fi 307 (7.6%) pazjent, inkluż Grad 3 fi 3 pazjenti (< 0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 86 jum (medda: 1-951 jum). Mit-307 pazjent, 303 pazjent irċievew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni u 5 pazjenti rċievew kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum) għall-ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni. L-ebda pazjent ma waqqaf IMFINZI minhabba l-ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'61 pazjent.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab(n=2 280), ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni seħh f'209 (9.2%) pazjent, inkluż Grad 3 f'6 (0.3%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 85 jum (medda: 1-624 jum). Tlettax-il pazjent irċievew kortikosteroidi sistemici u 8 mit-13-il pazjent irċievew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf fi 3 pazjenti. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'52 pazjent. L-ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni kien preċedut minn ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni f'25 pazjenti jew minn tirojdite medjata mis-sistema immuni f'żewġ pazjenti.

Fil-grupp tal-HCC, seħh ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja f'46 (10.0 5%) pazjent. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 85 jum (medda: 26-763 jum). Pazjent wiehed irċieva trattament b' doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Il-pazjenti kollha kienu jeħtieġu terapiji oħra inkluż terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Il-fejqa seħh f'6 pazjenti. Ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni kien preċedut minn ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja f'4 pazjenti.

Ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immuni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b' monoterapija b'IMFINZI, ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immuni seħh f'64 (1.6%) pazjent, inkluż Grad 3 f'pazjent 1 (< 0.1 %). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 43 jum (medda: 1-253 jum). Disgħa u ħamsin mill-64 pazjent irċievew terapija medika (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, antagonista tal-kalcju jew betablocker), 13-il pazjent irċievew kortikosteroidi sistemici u 5 mit-13-il pazjent irċievew trattament sistemiku

b'kortikosteroidji ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wiehed waqqaf IMFINZI minhabba l-ipertirojdiżmu medjat mill-immunità. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'47 pazjent. Tnejn u għoxrin pazjent esperjenzaw ipotirojdiżmu wara ipertirojdiżmu.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immuni seħh 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 irċiew kortikosteroidji sistemici u 11 mit-18-il pazjent irċiew kura b'kortikosteroidji ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tlieta u hamsin pazjent kellhom bżonn terapija oħra (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, antagonista tal-kalcju jew imblokkatur tar-riċetturi Beta). Pazjent wiehed waqqaf it-trattament minhabba ipertirojdiżmu. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'47 pazjent.

Fil-grupp tal-HCC, seħh ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja f'21 (4.5%) pazjent, inkluż Grad 3 f'pazjent wiehed (0.2%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 30 jum (medda: 13-60 jum). Erba' pazjenti rċiew kortikosteroidji sistemici, u l-erba' pazjenti kollha rċiew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidji (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Għoxrin pazjent kienu jehtiegu terapija oħra (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, antagonista tal-kalcju jew imblokkatur tar-riċetturi Beta). Pazjent wiehed waqqaf it-trattament minhabba ipertirojdiżmu. Il-fejqa seħh fi 17-il pazjent.

Tirojdite medjata mis-sistema immuni

Fil-baži tad-data dwar is-sigurtà kombinata b'monoterapija b'IMFINZI, tirojdite medjata mis-sistema immuni seħhet fi 16-il pazjent (0.4%), inkluż Grad 3 f'2 (< 0.1%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 49 jum (medda: 14-217 ijiem). Mis-16-il pazjent, 13-il pazjent irċiew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni u 3 pazjenti rċiew kortikosteroidji ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wiehed waqqaf IMFINZI minhabba t-tirojdite medjata mis-sistema immuni. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'5 pazjenti. Tliet pazjenti esperjenzaw ipotirojdiżmu wara tirojdite.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), tirojdite medjata mis-sistema immuni seħhet f'15 (0.7%)-il pazjent, inkluż Grad 3 f'pazjent wiehed (< 0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 57 jum (medda: 22-141 jum). Hames pazjenti rċiew kortikosteroidji sistemici u tnejn mill-5 pazjenti rċiew kura b'kortikosteroidji ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tlettax-il pazjent kellhom bżonn terapija oħra inkluż, terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, antagonista tal-kalcju jew imblokkatur tar-riċetturi Beta. L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minhabba tirojdite medjata mis-sistema immuni. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'5 pazjenti.

Fil-grupp tal-HCC, seħhet tirojdite medjata mis-sistema immunitarja f'6 (1.3%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 56 jum (medda: 7-84 jum). Żewġ pazjenti rċiew kortikosteroidji sistemici, u pazjent wiehed miż-żewġ pazjenti rċiewa trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidji (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Il-pazjenti kollha kienu jehtiegu terapija oħra inkluż terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Il-fejqa seħh f'żewġ pazjenti.

Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'monoterapija b'IMFINZI, insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni seħhet f'20 (0.5%)-il pazjent, inkluż Grad 3 f'6 (0.1%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 157.5 jum (medda: 20-547 jum). L-20 pazjent kollha rċiew kortikosteroidji sistemici; 7 mill-20 pazjent rċiew kura b'kortikosteroidji ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). L-ebda pazjent ma waqqaf IMFINZI minhabba l-insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'6 pazjenti.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni seħhet fi 33 (1.4%) pazjent, inkluż Grad 3 f'16-il pazjent (0.7%) u Grad 4 f'pazjent wiehed (< 0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 105 ijiem

(medda: 20-428 jum). Tnejn u tletin pazjent irċiew kortikosteroidi sistemici u 10 mit-32 pazjent irċiew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf f'pazjent wiehed. Ir-riżoluzzjoni seħhet fi 11-il pazjent.

Fil-grupp tal-HCC, seħhet insufficjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja f'6 (1.3%) pazjenti, inkluż Grad 3 f'pazjent wiehed (0.2%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 64 jum (medda: 43-504 jum). Il-pazjenti kollha rċiew kortikosteroidi sistemici, u pazjent wiehed mis-6 pazjenti rċieva trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Il-fejqan seħh f'żewġ pazjenti.

Dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immuni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'monoterapija b'IMFINZI, dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immuni seħhet fi 3 pazjenti (< 0.1%), inklużi pazjenti bi Grad 3 f'2 (< 0.1 %) pazjenti u ta' Grad 4 f'pazjent 1 (< 0.1 %). Iż-żmien għall-bidu kien ta' 43 jum (firxa: 42-518 jum). It-tliet pazjenti kollha kienu jeħtieġu terapija tal-insulina fit-tul. Imfinzi twaqqaf b'mod permanenti f'pazjent wiehed. Pazjent wiehed irkupra u pazjent wiehed irkupra b'konsegwenzi.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immuni seħhet f'6 (0.3%) pazjenti, inkluż Grad 3 f'pazjent wiehed (< 0.1%) u Grad 4 f'2 (< 0.1%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 58 jum (medda: 7-220 jum). Il-pazjenti kollha kellhom bżonn l-insulina. It-trattament twaqqaf għal pazjent wiehed. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'pazjent wiehed.

Ipofigite/Ipopitwitarizmu medjat mis-sistema immuni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'monoterapija b'IMFINZI, ipofizite/ipopitwitarizmu medjat mis-sistema immuni seħh f'4 (< 0.1%) pazjenti, inkluż Grad 3 fi 3 pazjenti (< 0.1 %). Iż-żmien għall-bidu tal-avvenimenti kien ta' 74 jum (firxa: 44-225 jum). Żewġ pazjenti rċiew trattament b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum), żewġ pazjenti waqqfu IMFINZI minhabba l-ipofizite/ipopitwitarizmu medjat mis-sistema immuni u r-riżoluzzjoni seħhet f'pazjent 1.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), ipofizite/ipopitwitarizmu medjat mis-sistema immuni seħh f'16-il pazjent (0.7%), 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 rċiew kortikosteroidi sistemici u 8 mis-16-il pazjent irċiew trattament b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum), Erba' pazjenti kellhom bżonn ukoll terapija endokrinali. It-trattament twaqqaf f'żewġ pazjenti, Ir-riżoluzzjoni seħhet f'7 pazjenti.

Fil-grupp tal-HCC, seħhet ipofizite/ipopitwitarizmu medjat 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 rċiew kortikosteroidi sistemici, u 1 mill-4 pazjenti rċieva trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tliet pazjenti kienu jeħtieġu wkoll terapija endokrinali. Il-fejqan seħh f'żewġ pazjenti.

Nefrite medjata mis-sistema immuni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'monoterapija b'IMFINZI, nefrite medjata mis-sistema immuni seħhet fi 18-il (0.4%) pazjent, inkluż Grad 3 f'4 pazjenti (< 0.1%) u Grad 4 f'pazjent 1 (< 0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 77.5 jum (medda: 4-393 jum). Tlettax-il pazjent rċiew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum) u pazjent 1 irċieva wkoll mycophenolate. IMFINZI twaqqaf f'7 pazjenti. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'9 pazjenti.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), nefrite medjata mis-sistema immuni seħhet f'9 (0.4%) pazjenti, inkluż Grad 3 f'pazjent wiehed (< 0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 79 jum (medda: 39-183 jum). Il-pazjenti kollha rċiew kortikosteroidi sistemici u 7 pazjenti rċiew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg

prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf fi 3 pazjenti. Ir-rizoluzzjoni seħhet f'5 pazjenti.

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

Raxx medjat mis-sistema immuni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'monoterapija b'IMFINZI, raxx medjat mis-sistema immuni jew dermatite (inkluż pemfigojd) seħh f'65 (1.6%) pazjent, inkluż Grad 3 fi 17 (0.4%)-il pazjent. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 54 jum (medda: 4-576 jum). Tlieta u tletin mill-65 pazjent irċewew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). IMFINZI twaqqaf f'5 pazjenti. Ir-rizoluzzjoni seħhet fi 43 pazjent.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), raxx medjat mis-sistema immuni jew dermatite (inkluż pemfigojd) seħh f'112-il pazjent (4.9%), inkluż Grad 3 fi 17-il pazjent (0.7%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 35 jum (medda: 1-778 jum). Il-pazjenti kollha rċewew kortikosteroidi sistemici, u 57 minn 112-il pazjent irċewew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf f'10 pazjenti. Ir-rizoluzzjoni seħhet f'65 pazjent.

Fil-grupp tal-HCC, seħh raxx jew dermatite medjat mis-sistema immunitarja (inkluż pemfigojd) f'26 (5.6%) pazjent, inkluż Grad 3 f'9 (1.9%) pazjenti u Grad 4 f'pazjent wiehed (0.2%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 25 jum (medda: 2-933 jum). Il-pazjenti kollha rċewew kortikosteroidi sistemici u 14 mis-26 pazjent rċewew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wiehed irċieva immunosuppressanti oħra. It-trattament twaqqaf fi 3 pazjenti. Il-fejtan seħh f'19-il pazjent.

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'monoterapija b'IMFINZI, reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni seħhew f'55 (1.4%) pazjent, inkluż Grad 3 f'5 (0.1%) pazjenti. Ma kien hemm l-ebda avveniment ta' Grad 4 jew 5.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni seħhew f'45 (2.0%) pazjent, inkluż Grad 3 f'żewġ (< 0.1%) pazjenti. Ma kien hemm l-ebda avveniment ta' Grad 4 jew 5.

Anormalitajiet tal-laboratorju

F'pazjenti kkurati b'monoterapija b'durvalumab, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 3.8% għal żieda fl-alanina aminotransferazi, 6.1% għal żieda fl-aspartataminotransferazi, 0.9% għal żieda fil-kreatinina fid-dem, 5.4% għal żieda fl-amylase u 8.4% għal żieda fil-lipase. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet \leq ULN għal kwalunkwe grad ta' $>$ ULN kien ta' 19.3% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet \geq LLN għal kwalunkwe grad ta' $<$ LLN kien ta' 17.5%.

F'pazjenti ttrattati b'durvalumab flimkien ma' kimoterapija, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 6.4% għal żieda fl-alanina aminotransferazi, 6.5% żieda fl-aspartataminotransferazi, 4.2% għal żieda fil-kreatinina fid-dem, 6.4% għal żieda fl-amylase, u 11.7% għal żieda fil-lipase. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet \leq ULN għal kwalunkwe grad ta' $>$ ULN kien ta' 20.3% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet \geq LLN għal kwalunkwe grad ta' $<$ LLN kien ta' 24.1%.

F'pazjenti ttrattati b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3

jew 4 kien kif ġej: 6.2% għal zieda fl-alanina aminotrasferazi, 5.2% għal zieda fl-aspartataminotrasferazi, 4.0% għal zieda fil-kreatinina fid-demm, 9.4% għal zieda fl-amylase u 13.6% għal zieda fil-lipase. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet \leq ULN għal $>$ ULN kien ta' 24.8% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet \geq LLN għal $<$ LLN kien ta' 32.9%.

F'pazjenti ttrattati b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 5.1% għal zieda fl-alanina aminotrasferazi, 5.8% għal zieda fl-aspartataminotrasferazi, 1.0% għal zieda fil-kreatinina fid-demm, 5.9% għal zieda fl-amilazi u 11.3% għal zieda fil-lipazi. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet \leq ULN għal $>$ ULN kien ta' 4.2% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet \geq LLN għal $<$ LLN kien ta' 17.2%.

Immunogeniċità

L-immunogeniċità ta' IMFINZI bħala monoterapija hija bbażata fuq *data* miġbura fi 3 069 pazjent li ġew ittrattati b'IMFINZI 10 mg/kg kull ġimagħtejn, jew 20 mg/kg kull 4 ġimgħat bħala aġent uniku u li kienu evalwabbli għall-preżenza ta' antikorpi kontra l-medicina (ADAs). Erbgħa u tmenin pazjent (2.7%) ittestjaw pożittivi għal ADAs li rriżultaw mit-trattament. Ġew identifikati antikorpi newtralizzanti (nAb) kontra durvalumab f'0.5% (16/3 069) tal-pazjenti. Il-preżenza ta' ADAs ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika jew fuq is-sigurtà. Hemm numru insuffiċjenti ta' pazjenti biex jiġi ddeterminat l-impatt ta' ADA fuq l-effikaċja.

F'bosta studji ta' fażi III, f'pazjenti ttrattati b'IMFINZI flimkien ma' aġenti terapewtiċi oħra, 0% sa 10.1% tal-pazjenti żviluppaw ADAs li rriżultaw mit-trattament. Antikorpi newtralizzanti kontra durvalumab ġew skoperti f'0% sa 1.7% tal-pazjenti ttrattati b'IMFINZI flimkien ma' aġenti terapewtiċi oħra. Il-preżenza ta' ADAs ma kellhiex effett apparenti fuq il-farmakokinetika jew is-sigurtà.

Anzjani

Ma giet irrappurtata ebda differenza ġenerali bejn pazjenti anzjani (≥ 65 sena) u pazjenti iżgħar fl-età.

Fl-istudji PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1 u HIMALAYA, id-*data* dwar is-sigurtà għal pazjenti ta' 75 sena jew aktar hija limitata wisq sabiex tinsilet konklużjoni dwar din il-popolazzjoni.

F'pazjenti b'NSCLC metastatiku tal-ewwel linja fl-istudju POSEIDON, ġew irrappurtati 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 oghla ta' reazzjonijiet avversi serji u rata ta' waqfien ta' kwalunkwe trattament ta' studju minhabba reazzjonijiet avversi f'35 pazjent li għandhom 75 sena jew aktar ittrattati b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab 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 rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b'durvalumab. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandha tinbeda kura sintomatika xierqa immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti Antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati ta' mediċini tal-antikorpi, isnibituri ta' PD-1/PDL-1 (proteina tal-mewt taċ-ċelluli programmata 1/ligand tal-mewt 1). Kodiċi ATC: L01FF03.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-espressjoni tal-proteina "programmed cell death ligand1" (PDL1) hija rispons immuni adattiv li jgħin lit-tumuri jevitaw identifikazzjoni u eliminazzjoni mis-sistema immuni. PDL1 tista' tiġi indotta permezz ta' sinjali infjammatorji (eż., IFN γ) u tisa' tiġi espressa kemm fuq iċ-ċelluli tat-tumur kif ukoll ċelluli immuni assoċjati mat-tumur f'mikroambjent tat-tumur. PDL1 timblokka l-funzjoni taċ-ċellula T u l-attivazzjoni permezz ta' interazzjoni ma' PD1 u CD80 (B7.1). Billi tehel mar-riċetturi tagħha, PDL1 tnaqqas l-attività ċitossika taċ-ċellula T, il-proliferazzjoni u l-produzzjoni ta' ċitokini.

Durvalumab huwa antikorp monoklonali immunoglobulina G1 kappa (IgG1 κ) shiħ tal-bniedem li selettivament jimblokka l-interazzjoni ta' PDL1 ma' PD1 u CD80 (B7.1). Durvalumab ma jinduċix ċitossicità medjata miċ-ċelluli dipendenti fuq l-antikorp (ADCC, antibody dependent cellmediated cytotoxicity). Imblukkar selettiv tal-interazzjonijiet ta' PDL1/PD1 u PDL1/CD80 itejjeb ir-rispons immuni kontra t-tumur u jżid l-attivazzjoni taċ-ċelloli-T.

Il-kombinazzjoni ta' tremelimumab, inibitur ta' CTLA-4, u durvalumab, inibitur ta' PD-L1, taħdem biex ittejjeb l-attivazzjoni taċ-ċelloli T kontra t-tumur u l-funzjoni fi stadji multipli tar-rispons immuni, u tirriżulta f'risponsi mtejbja kontra t-tumur f'kanċer tal-pulmun b'ċelloli mhux żgħar (NSCLC). F'mudelli ta' tumuri sinġeniċi tal-ġrieden, imblukkar doppju ta' PD-L1 u CTLA-4 irriżulta f'attività mtejbja kontra t-tumur.

Effikaċja klinika u sigurtà

Doži ta' durvalumab ta' 10 mg/kg kull ġimagħtejn jew 1 500 mg kull 4 ġimghat ġew evalwati fi studji kliniċi NSCLC u ES-SCLC. Abbaži tal-immudellar u s-simulazzjoni tal-esponiment, ir-relazzjonijiet bejn is-sigurtà u l-esponiment u l-paraguni tad-*data* dwar l-effikaċja tal-esponiment, m'hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti antiċipata fl-effikaċja u s-sigurtà bejn id-doži ta' durvalumab ta' 10 mg/kg kull ġimagħtejn jew 1 500 mg kull 4 ġimghat.

Studju NSCLC - PACIFIC

L-effikaċja ta' IMFINZI ġiet evalwata fl-Istudju PACIFIC, studju randomizzat, double blind, ikkontrollat bil-plaċebo, multiċentriku f'713-il pazjent b'NSCLC lokalment avanzat li ma jistax jitnehha. Il-pazjenti kienu temmew tal-inqas 2 ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu definittiva b'terapija ta' radjazzjoni fi żmien 1 sa 42 jum qabel il-bidu tal-istudju u kellom status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1. Tnejn u disgħin fil-mija tal-pazjenti kienu rċivew doża totali ta' 54 sa 66 Gy ta' radjazzjoni. L-istudju eskcluda pazjenti li pprogressaw wara terapija b'kimoradjazzjoni, pazjenti b'esponiment preċedenti għal xi antikorp kontra PD-1 jew PD-L1, pazjenti b'marda awtoimmuni attiva jew iddokumentata preċedentement fi żmien sentejn mill-bidu tal-istudju; storja ta' immunodeficijenza; storja ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni severi; kondizzjonijiet mediċi li kienu jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika, hliet doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici; tuberkulożi attiva jew infezzjoni tal-epatite B jew C jew HIV jew pazjenti li jirċievu vaċċin haġ attenwat fi żmien 30 jum qabel jew wara l-bidu ta' IMFINZI. Il-pazjenti ġew randomizzati 2:1 biex jirċievu 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) jew 10 mg/kg plaċebo (n = 237) permezz ta' infużjoni ġol-vini kull ġimagħtejn sa 12-il xahar jew sakemm isseħħ tossicità mhux aċċettabbli jew tiġi kkonfermata progressjoni tal-marda. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata permezz tas-sess, l-età (< 65 sena kontra \leq 65 sena) u l-istatus tat-tipjip (min ipejjep kontra min ma jpejjipx). Pazjenti b'kontroll tal-marda wara 12-il xahar inghataw l-għażla li jiġu kkurati mill-ġdid meta sseħħ progressjoni tal-marda. Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 8 ġimghat għall-ewwel 12-il xahar imbagħad kull 12-il ġimgha wara.

Il-pazjenti ġew arrwolati kien x'kien il-livell tal-espressjoni PD-L1 ta' tumur tagħhom. Fejn disponibbli, kampjuni ta' tessut tat-tumur arkivjali meħudin qabel it-terapija b'kemoradjazzjoni ġew

ittestjati retrospettivament għal espressjoni PD-L1 fuq ċelloli tat-tumur (TC) permezz tal-assaġġ IHC VENTANA PD-L1 (SP263). Mis-713-il pazjent randomizzati, 63% tal-pazjenti pprovdew kampjun ta' tessut ta' kwalità u ta' kwantità suffiċjenti biex tiġi ddeterminata l-espressjoni PD-L1 u 37% ma kinux magħrufa.

Id-demografija 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 (70%), età ≤65 sena (45%), età ≤75 sena (8%), Bojod (69%), Asjatiċi (27%), oħra (4%), ipejjep bħalissa (16%), kien ipejjep fil-passat (75%), qatt ma pejjep (9%), Status tal-Prestazzjoni ECOG 0 (49%), Status tal-Prestazzjoni ECOG 1 (51%). Il-karatteristiċi tal-marda kienu kif ġej: Stadju IIIA (53%), Stadju IIIB (45%), sottogruppi istoloġiċi ta' skwamuż (46%), mhux skwamuż (54%). Minn 451 pazjent b'espressjoni PD L1 disponibbli, 67% kienu TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD L1 TC ≥ 25% (35%)] u 33% kienu TC < 1%.

Iż-żewġ end-points koprimarji tal-istudju kienu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u sopravivenza globali (OS) ta' IMFINZI kontra placebo. L-end-points tal-effikaċja sekondarji kienu jinkludu PFS wara 12-il xahar (PFS 12) u 18-il xahar (PFS 18) mir-randomizzazzjoni, u Ħin mir-Randomizzazzjoni għal Tieni Progressjoni (PFS2). Il-PFS għet ivvalutata minn Reviżjoni Ċentrali Independenti Blinded (BICR, Blinded Independent Central Review) skont RECIST 1.1.

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS meta mqabbel mal-grupp tal-placebo [proporzjon ta' periklu (HR, hazard ratio) = 0.52 (95% CI: 0.42, 0.65), p < 0.0001]. L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS fil-grupp ikkurat b'IMFINZI meta mqabbel mal-grupp tal-placebo [HR = 0.68 (95% CI: 0.53, 0.87), p = 0.00251].

F'analizi ta' segwitu ta' 5 snin, b'segwitu medjan ta' 34.2 xhur, IMFINZI kompli juri titjib fl-OS u fil-PFS meta mqabbel mal-placebo. Ir-riżultati tal-OS u tal-PFS mill-analizi primarja u l-analizi ta' segwitu huma miġbura fil-qosor f'Tabella 5.

Tabella 5. Riżultati tal-effikaċja għall-istudju PACIFIC

	Analizi primarja ^a		Analizi ta' segwitu ta' 5 snin ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Numru ta' mwiet (%)	183 (38.4%)	116 (48.9%)	264 (55.5%)	155 (65.4%)
Medjana (xhur) (95% CI)	NR (34.7, NR)	28.7 (22.9, NR)	47.5 (38.1, 52.9)	29.1 (22.1, 35.1)
HR (95% CI)	0.68 (0.53, 0.87)		0.72 (0.59, 0.89)	
Valur p b'2 naħat	0.00251			
OS wara 24 xahar (%) (95% CI)	66.3% (61.7%, 70.4%)	55.6% (48.9%, 61.3%)	66.3% (61.8%, 70.4%)	55.3% (48.6%, 61.4%)
valur p	0.005			
OS wara 48 xahar (%) (95% CI)			49.7% (45.0%, 54.2%)	36.3% (30.1%, 42.6%)
OS wara 60 xahar (%) (95% CI)			42.9% (38.2%, 47.4%)	33.4% (27.3%, 39.6%)
PFS				
Numru ta' episodji (%)	214 (45.0%)	157 (66.2%)	268 (56.3%)	175 (73.8%)
PFS Medjana (xhur) (95% CI)	16.8 (13.0, 18.1)	5.6 (4.6, 7.8)	16.9 (13.0, 23.9)	5.6 (4.8, 7.7)

	Analizi primarja ^a		Analizi ta' segwitu ta' 5 snin ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
HR (95% CI)	0.52 (0.42, 0.65)		0.55 (0.45, 0.68)	
valur p	p < 0.0001			
PFS wara 12-il xahar (%) (95% CI)	55.9% (51.0%, 60.4%)	35.3% (29.0%, 41.7%)	55.7% (51.0%, 60.2%)	34.5% (28.3%, 40.8%)
PFS wara 18-il xahar (%) (95% CI)	44.2% (37.7%, 50.5%)	27.0% (19.9%, 34.5%)	49.1% (44.2%, 53.8%)	27.5% (21.6%, 33.6%)
PFS wara 48 xahar (%) (95% CI)			35.0% (29.9%, 40.1%)	19.9% (14.4%, 26.1%)
PFS wara 60 xahar (%) (95% CI)			33.1% (28.0%, 38.2%)	19.0% (13.6%, 25.2%)
PFS2^c				
Median PFS2 (xhur) (95% CI)	28.3 (25.1, 34.7)	17.1 (14.5, 20.7)		
HR (95% CI)	0.58 (0.46, 0.73)			
valur p	p < 0.0001			

^a Analizi primarja tal-PFS fil-cut-off tad-*data* tat-13 ta' Frar 2017. Analizi primarja tal-OS u tal-PFS2 fil-cut-off tad-*data* tat-22 ta' Marzu 2018.

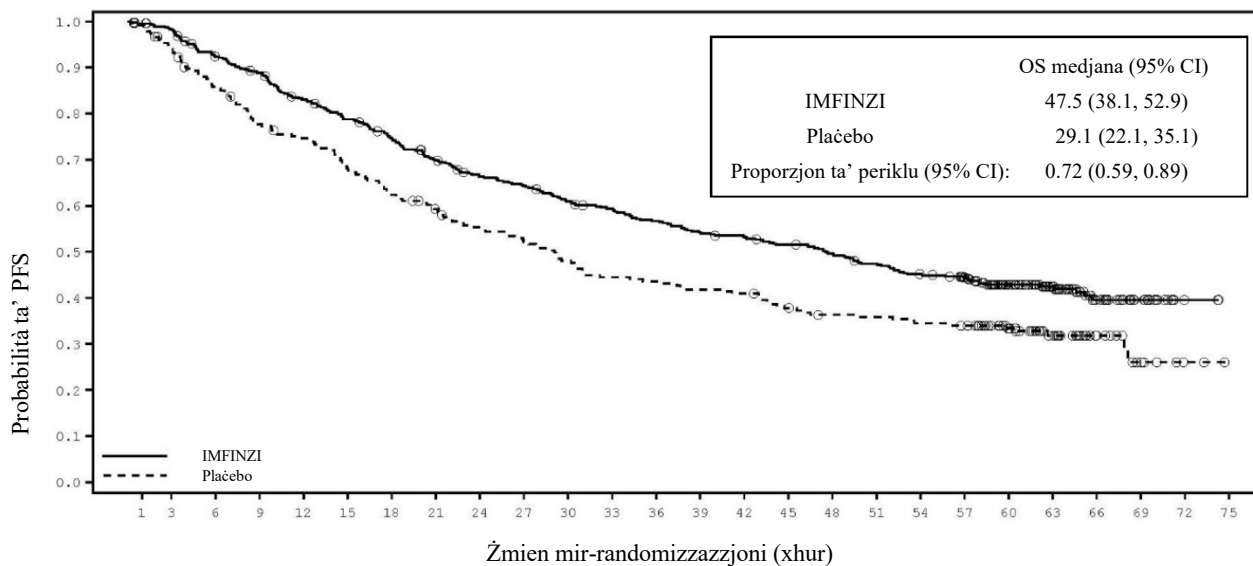
^b Analizi ta' segwitu tal-OS u tal-PFS fil-cut-off tad-*data* tal-11 ta' Jannar 2021.

^c PFS hija definita bhala z-żmien mid-*data* tar-randomizzazzjoni sad-*data* ta' tieni progressjoni (definita bi prattika klinika standard lokali) jew mewt.

NR: Ma Ntlaħaqx

Il-kurvi Kaplan-Meier għall-OS u l-PFS mill-analizi ta' segwitu ta' 5 snin huma pprezentati fil-Figuri 1 u 2.

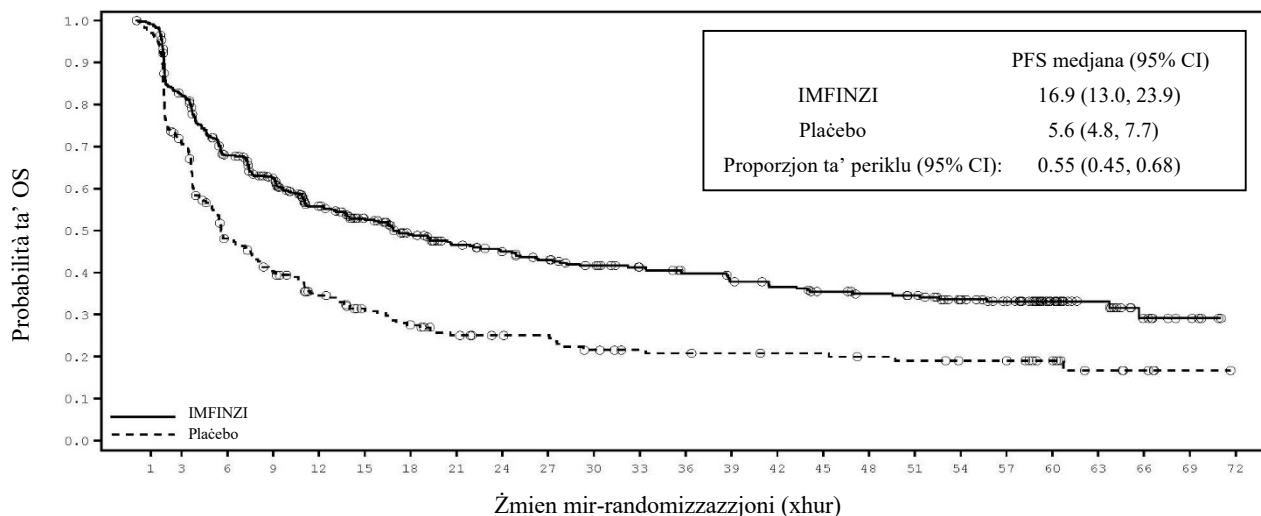
Figura 1. Il-kurva Kaplan-Meier ta' OS



Numru ta' pazjenti f'riskju

Xahar	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	476	464	431	414	385	364	343	319	298	289	273	264	252	241	236	227	218	207	196	183	134	91	40	18	2	0
Placebo	237	220	199	179	171	156	143	133	123	116	107	99	97	93	91	83	78	77	74	72	56	33	16	7	2	0

Figura 2 Kurva ta' KaplanMeier tal-PFS



Numru ta' pazjenti f'riskju

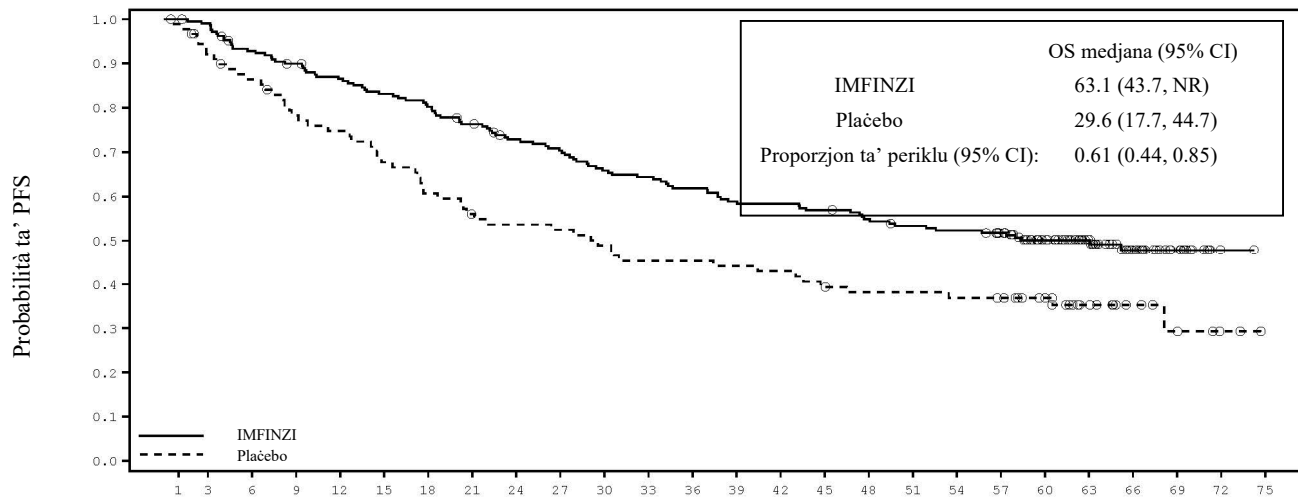
Xahar	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

It-titjib fil-PFS u fl-OS favur pazjent li rċiwev IMFINZI meta mqabbel ma' dawk li rċiwev il-placebo ġew osservati b' mod konsistenti fis-sottogruppi definiti minn qabel kollha li ġew analizzati, inkluż l-etnicità, l-età, is-sess, storja ta' tipjip, status tal-mutazzjoni EGFR u istoloġija.

Analizi tas-subgrupp post-hoc skont l-espressjoni PD-L1

Saru analizijiet tas-subgrupp addizzjoni biex tiġi evalwata l-effikaccja skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$) u għal pazjenti li l-istatus PD-L1 tagħhom ma jistax jiġi stabbilit (PD-L1 mhux magħruf). Ir-risultati PFS u OS mill-analizi ta' segwitu ta' 5 snin huma mogħtija fil-qosor fil-Figura 3, 4, 5 u 6.

Figura 3. Il-kurva Kaplan-Meier tal-OS ghal PD-L1 TC \geq 1%

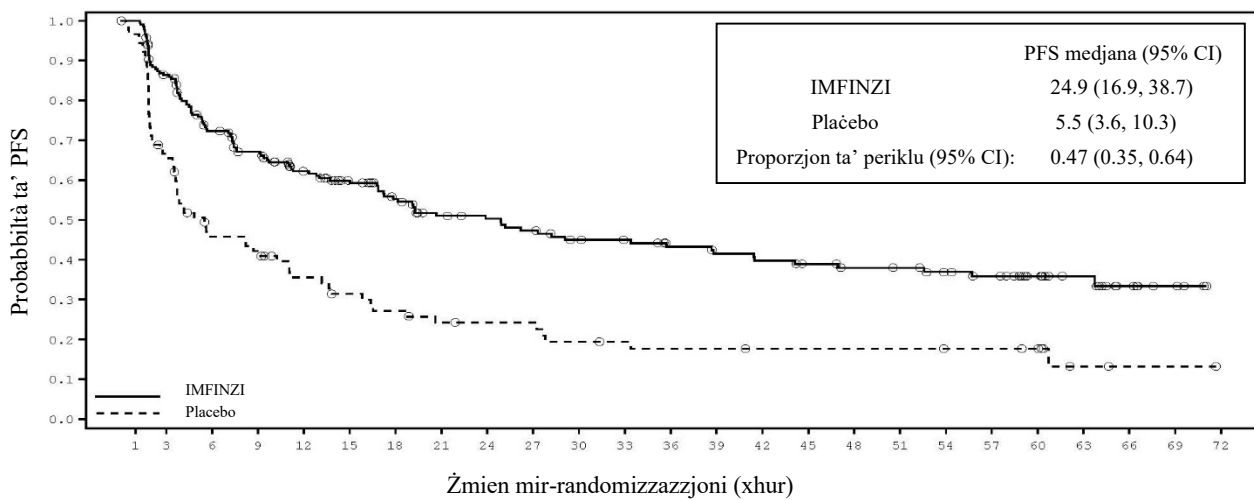


Numru ta' pazjenti f'riskju

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

Xahar	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	212	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	124	118	117	114	109	105	103	98	74	52	29	14	1	0
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	47	45	44	41	38	38	37	36	33	31	31	30	29	24	14	8	5	2	0

Figura 4. Il-kurva Kaplan-Meier ta' PFS ghal PD-L1 TC \geq 1%



Numru ta' pazjenti f'riskju

Xahar	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	212	175	142	127	107	95	82	70	67	63	57	55	50	47	45	42	39	38	34	31	22	15	8	4	0
Placebo	91	59	38	34	26	22	19	16	15	15	12	11	10	10	9	9	9	9	8	8	7	2	1	1	0

Figura 5. Forest plot ta' OS skont l-espressjoni PD-L1

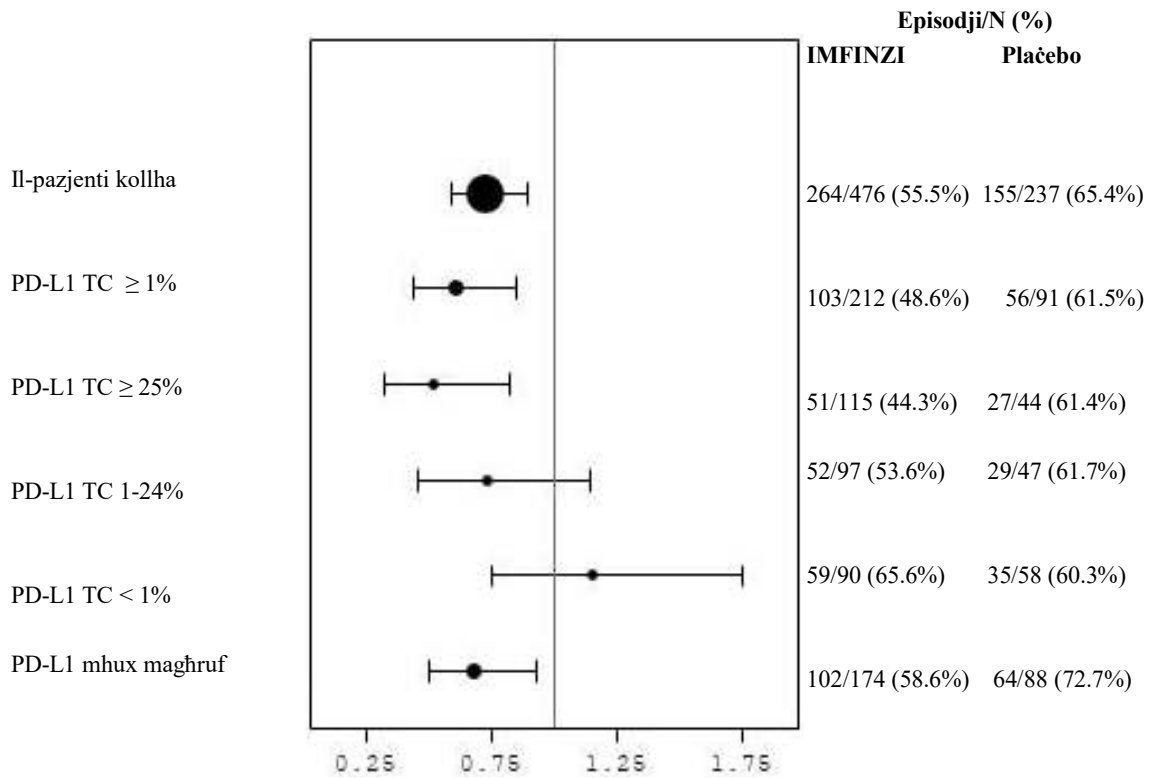
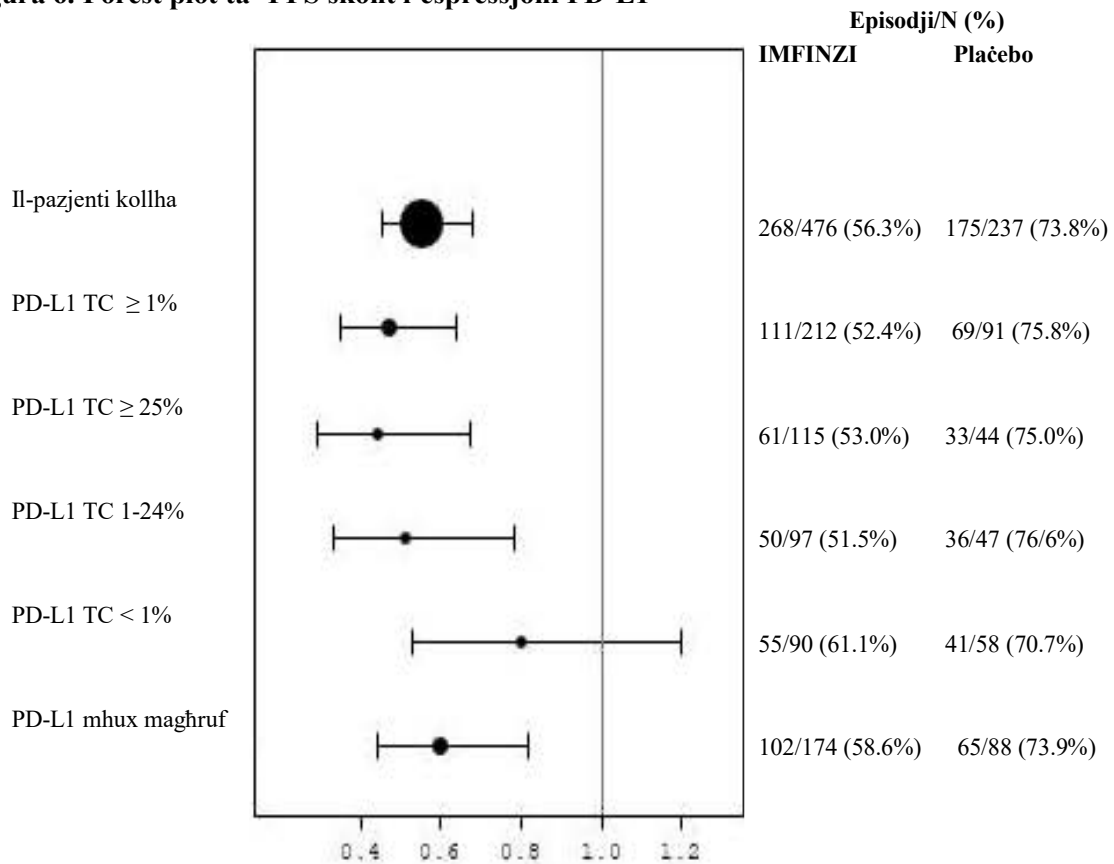


Figura 6. Forest plot ta' PFS skont l-espressjoni PD-L1



B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà ta' durvalumab f'subgrupp PD-L1 TC \geq 1% kien konsistenti mal-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata, kif kien is-subgrupp PD-L1 TC < 1%.

Riżultati rrappurtati mill-pazjenti (PRO)

Inġabru sintomi, funzjoni u kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa (HRQoL, healthrelated quality of life) irrappurtati mill-pazjenti, permezz ta' EORTC QLQC30 u l-modulu tiegħu tal-kanċer tal-pulmun (EORTC QLQLC13). Il-LC13 u s-C30 ġew ivvalutati fil-linja bażi, kull 4 ġimghat għall-ewwel 8 ġimghat, segwiti minn kull 8 ġimghat sakemm tlesta l-perjodu tal-kura jew it-twaqqif ta' IMFINZI minħabba tossiċità jew progressjoni tal-marda. Il-konformità kienet simili bejn il-grupp ta' kura ta' IMFINZI u placebo (83% kontra 85.1% globalment tal-forom evalwabbli mitmuma).

Fil-linja bażi, ma ġiet osservata l-ebda differenza fis-sintomi, funzjoni u HRQoL irrappurtati mill-pazjenti bejn il-gruppi ta' IMFINZI u placebo. Matul id-durata tal-istudju sa Ġimgha 48, ma kien hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti bejn il-gruppi ta' IMFINZI u placebo fis-sintomi, fil-funzjonament u f'HRQoL (kif ivvalutati permezz ta' differenza ta' aktar minn jew daqs 10 punti).

L-istudju NSCLC – POSEIDON

POSEIDON kien studju mfassal biex jevalwa l-effikaċja ta' IMFINZI ma' jew mingħajr tremelimumab flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu. POSEIDON kien studju randomizzat, open-label, multiċentriku f' 1013-il pazjent b'NSCLC metastatiku bl-ebda mutazzjoni tar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali (EGFR) ta' sensitizzazzjoni jew aberrazzjonijiet tat-tumur ġenomiku tal-kinazi tal-limfoma anaplastiku (ALK). Il-pazjenti b'NSCLC metastatiku dokumentat istoloġikament jew ċitoloġikament kienu eliġibbli għal reġistrazzjoni. Il-pazjenti ma kellhom ebda kimoterapija minn qabel jew xi terapija sistemika oħra għal NSCLC metastatiku. Qabel ir-randomizzazzjoni, il-pazjenti kellhom status PD-L1 tat-tumur ikkonfermat bl-użu tal-assaġġ Ventana PD-L1 (SP263). Il-pazjenti kellhom status ta' prestazzjoni tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO)/tal-Grupp tal-Onkoloġija Kooperattiv tal-Lvant (ECOG) ta' 0 jew 1 fir-reġistrazzjoni.

L-istudju eskluda pazjenti b'marda awtoimmuni attiva jew iddokumentata preċedentement; metastasi fil-moħħ attiva u/jew mhux ittrattata; storja ta' immunodeficijenza, għoti ta' immunosoppressanti sistemici fi żmien 14-il jum qabel il-bidu ta' IMFINZI jew tremelimumab, ħlif doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici; tuberkulożi jew infezzjoni tal-epatite B jew C jew tal-HIV attiva; jew pazjenti li rċievew vaċċin attenwat ħaj fi żmien 30 jum qabel jew wara l-bidu ta' IMFINZI u/jew tremelimumab (ara sezzjoni 4.4).

Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata mill-espressjoni PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur (TC) ($TC \geq 50\%$ kontra $TC < 50\%$), mill-istadju tal-marda (Stadju IVA kontra Stadju IVB, skont it-8 edizzjoni tal-Kumitat Kongunt Amerikan dwar il-Kanċer), u mill-istoloġija (mhux skwamuż kontra skwamuż).

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

- Fergħa 1: IMFINZI 1 500 mg ma' tremelimumab 75 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimghat għal 4 ċikli segwit minn, IMFINZI 1 500 mg kull 4 ġimghat bħala monoterapija. Il-ħames doża ta' tremelimumab 75 mg ingħatat f' Ġimgha 16 flimkien mad-doża 6 ta' IMFINZI.
- Fergħa 2: IMFINZI 1 500 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimghat għal 4 ċikli, segwit minn IMFINZI 1 500 mg kull 4 ġimghat bħala monoterapija.
- Fergħa 3: Kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimghat għal 4 ċikli. Il-pazjenti jistgħu jirċievu żewġ ċikli addizzjonali (total ta' 6 ċikli wara r-randomizzazzjoni), kif indikat klinikament, fid-diskrezzjoni tal-Investigatur.

Fit-3 fergħat ta' trattament, il-pazjenti rċievew wiehed mir-reġimen ta' kimoterapija bbażata fuq l-istoloġija li ġejjin:

- NSCLC mhux skwamuż
 - Pemetrexed 500 mg/m² b'carboplatin AUC 5-6 jew cisplatin 75 mg/m² kull 3 ġimghat. Sakemm ma jkunx kontra-indikat mill-investigatur, tista' tingħata terapija ta' manutenzjoni 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 ġimghat.
- NSCLC mhux skwamuż jew NSCLC skwamuż

- Nab-paclitaxel 100 mg/m² f'Jiem 1, 8, u 15 ma' carboplatin AUC 5-6 f'Jum 1 kull 3 ġimgħat.

Tremelimumab inġhata sa massimu ta' 5 doži sakemm ma kienx hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. IMFINZI u terapija ta' manutenzjoni b'pemetrexed ibbażata fuq l-istologija (meta applikabbli) tkomplew sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli.

Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru f'Ġimgħa 6 u f'Ġimgħa 12 mid-data tar-randomizzazzjoni, u mbagħad kull 8 ġimgħat sal-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 PFS u OS għal IMFINZI+kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra kimoterapija bbażata fuq il-platinu waħedha. Il-punti tat-tmiem sekondarji ewlenin kienu PFS u OS għal IMFINZI+tremelimumab+kimoterapija bbażata fuq il-platinu u kimoterapija bbażata fuq il-platinu waħedha. Il-punti tat-tmiem sekondarji inkludew rata ta' rispons oġġettiv (ORR) u Dewmien tar-Rispons (DoR). Il-PFS, l-ORR u d-DoR ġew ivvalutati permezz tal-BICR skont RECIST v1.1

Id-demografija u l-karatteristiċi tal-marda tal-linja baži kienu bbilancjati sew bejn il-fergħat ta' studju. Id-demografici tal-linja baži tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu kif ġej: irġiel (76.0%), età ≥65 sena (47.1%), età ≥75 sena (11.3%) eta medjana 64 sena (medda: 27 sa 87 sena), Bojod (55.9%), Asjatiċi (34.6%), Suwed jew Afrikani Amerikani (2.0%), Ohrajn (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 istologici ta' kanċer skwamuż (36.9%), mhux skwamuż (62.9%), metastasi 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'IMFINZI + tremelimumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra kimoterapija bbażata fuq il-platinu. IMFINZI + tremelimumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu wrew titjib statistikament sinifikanti fil-PFS kontra l-kimoterapija bbażata fuq il-platinu waħedha. Ir-riżultati huma miġbura fil-qosor hawn taħt.

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja għall-istudju POSEIDON

	Fergħa 1: IMFINZI+tremelimumab+kimoterapija bbażata fuq il-platinu (n = 338)	Fergħa 3: Kimoterapija bbażata fuq il-platinu (n = 337)
OS^a		
Numru ta' mwiet (%)	251 (74.3)	285 (84.6)
OS medjana (xhur) (95% CI)	14.0 (11.7, 16.1)	11.7 (10.5, 13.1)
HR (95% CI) ^b	0.77 (0.650, 0.916)	
Valur p ^c	0.00304	
OS wara 12-il xahar (%) (95% CI)	54.8 (49.3, 60.0)	49.1 (43.6, 54.4)
OS wara 24 xahar (%) (95% CI)	32.9 (27.9, 37.9)	22.1 (17.8, 26.8)
OS wara 36 xahar (%) (95% CI)	25.3 (20.8, 30.2)	13.3 (9.8, 17.4)
PFS^a		
Numri ta' episodji(%)	238 (70.4)	258 (76.6)
PFS Medjana (xhur) (95% CI)	6.2 (5.0, 6.5)	4.8 (4.6, 5.8)
HR (95% CI) ^b	0.72 (0.600, 0.860)	
Valur p ^c	0.00031	

PFS wara 12-il xahar(%) (95% CI)	26.6 (21.7, 31.7)	13.1 (9.3, 17.6)
ORR n (%)^{d,e}	130 (38.8)	81 (24.4)
Rispons Shiħ n (%)	2 (0.6)	0
Rispons Parzjali n (%)	128 (38.2)	81 (24.4)
DoR medjana (xhur) (95% CI)^{d,e}	9.5 (7.2, NR)	5.1 (4.4, 6.0)

^a Analizi tal-PFS fil-cut-off tad-data tal-24 ta' Lulju 2019 (segwitu medjan ta' 10.15 xhur). Analizi tal-OS fil-cut-off tad-data tat-12 ta' Marzu 2021 (segwitu medjan ta' 34.86 xhur). Il-limiti biex tiġi ddikjarata l-effikaċja (Fergħa 1 vs Fergħa 3: PFS 0.00735, OS 0.00797; żewġ naħat) ġew iddeterminati minn funzjoni ta' Lan-DeMets alpha spending li tapprossima approċċ ta' O'Brien Fleming. Il-PFS ġiet ivvalutata minn BICR skont RECIST v1.1.

^b HR huma dderivati permezz ta' mudell Cox pH stratifikat minn PD-L1, l-istoloġija u l-istadju tal-marda.

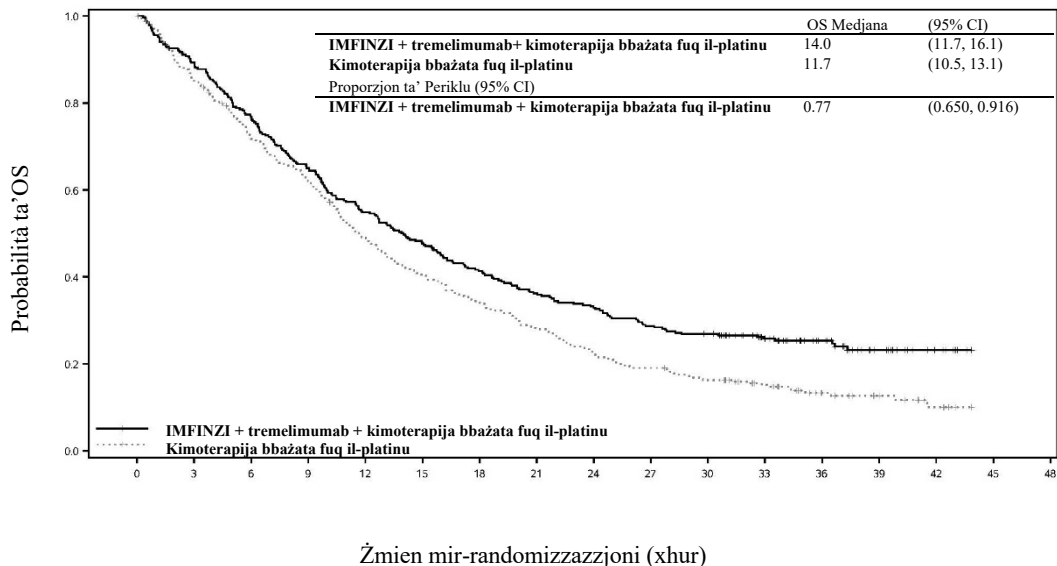
^c Valur p b'żewġ naħat ibbażat fuq test log-rank stratifikat minn PD-L1, l-istoloġija u l-istadju tal-marda.

^d Rispons Ogġettiv Ikkonfermat.

^e Analizi post-hoc.

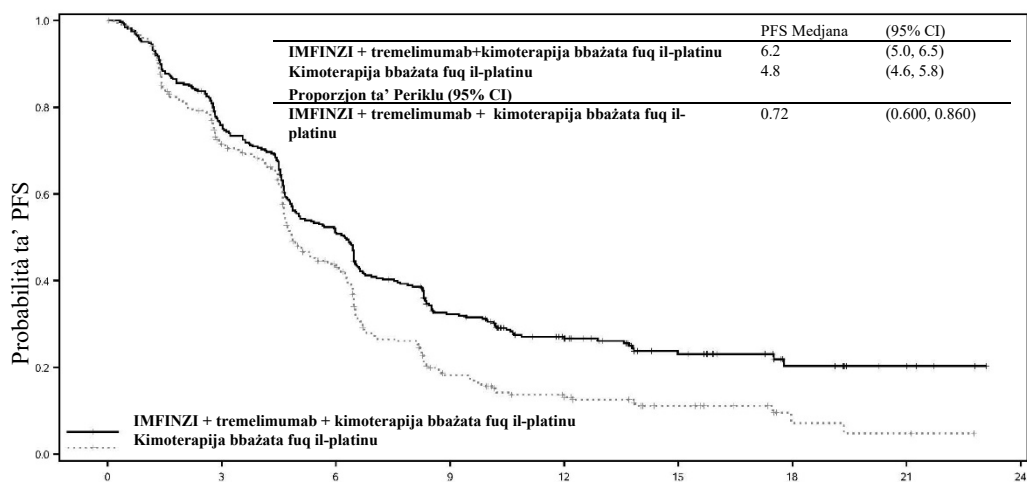
NR: Ma Ntlahaqx. CI = Intervall ta' Kunfidenza

Figura 7: Kurva ta' Kaplan-Meier ta' OS



Numru ta' pazjenti f'riskju																
Xahar	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + 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 8: Kurva ta' Kaplan-Meier ta' PFS

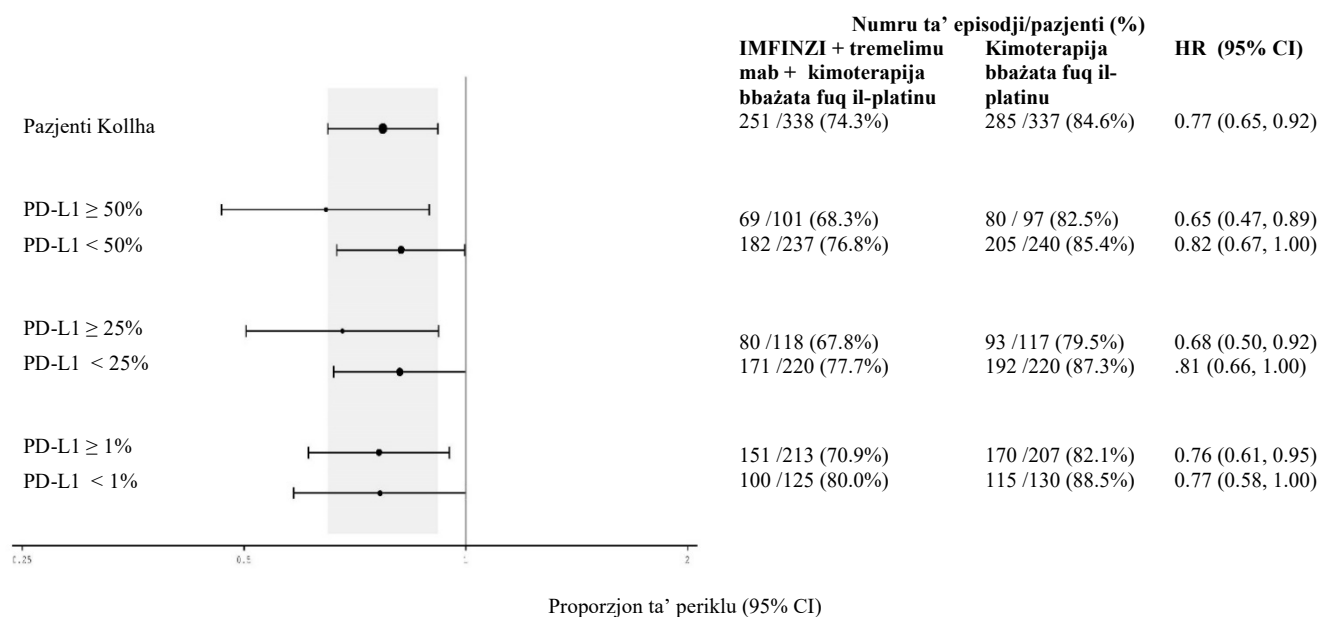


Žmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

Numru ta' pazjenti f'riskju									
Xahar	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + 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 9 tiġbor fil-qosor ir-rizultati tal-effikaċja ta' OS skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur fl-analiżijiet ta' sottogruppi speċifikati minn qabel.

Figura 9. Forest plot ta' OS skont l-espressjoni PD-L1 għal IMFINZI+tremelimumab+kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra kimoterapija bbażata fuq il-platinu



Popolazzjoni anzjana

Total ta' 75 pazjent li għandhom ≥ 75 sena ġew irregistrati fil-fergħat ta' IMFINZI flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija (n=35) u ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu biss tal-istudju POSEIDON. Ġie osservat HR esploratorju ta' 1.05 (95% CI: 0.64, 1.71) għall-OS għal IMFINZI flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra kimoterapija bbażata fuq il-platinu fi hdan dan is-sottogrupp tal-istudju. Minhabba n-natura esploratorja ta' din l-analiżi tas-sottogrupp ma tista' tinstilet l-ebda konklużjoni definittiva, iżda huwa ssuġġerit li jkun hemm kawtela meta jitqies dan il-kors għal pazjenti anzjani.

L-Istudju SCLC – CASPIAN

CASPIAN kien studju mfassal biex jevalwa l-effikaċja ta' IMFINZI ma' jew mingħajr tremelimumab flimkien ma' etoposide u jew carboplatin jew cisplatin. CASPIAN kien studju randomizzat, open-label, multicentriku fi 805 pazjenti b'ES-SCLC li ma rċievwx trattament qabel bi status tal-Prestazzjoni WHO/ECOG ta' 0 jew 1, b'piż tal-ġisem ta' >30 kg, li kienu xierqa biex jirċievu reġimen ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu bħala trattament tal-ewwel linja għal SCLC, bi stennija tal-ghomor ta' ≥ 12 -il ġingħa, b'tal-inqas leżjoni fil-mira wahda skont RECIST 1:1 u b'funzjoni tal-organi u tal-mudullun xierqa. Il-pazjenti b'metastasi fil-moħħ asintomatiċi jew ittrattati kienu elegibbli. L-istudju eskluda pazjenti bi storja ta' terapija ta' radjazzjoni fis-sider; storja ta' immunodeficijenza primarja attiva; disturbi awtoimmuni li jinkludu sindrome paraneoplastiku (PNS); disturbi awtoimmuni jew infjammatorji ddokumentati attivi jew preċedenti; użu ta' immunosoppressanti sistemici fi żmien 14-il jum qabel l-ewwel doża tat-trattament hliet doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici; tuberkulożi jew infezzjoni tal-epatite B jew C jew tal-HIV attiva; jew pazjenti li rċievu vaċċin attenwat ħaj fi żmien 30 jum qabel jew wara l-bidu ta' IMFINZI.

Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata mit-terapija bbażata fuq il-platinu (carboplatin jew cisplatin) ippjanata f'ċiklu 1.

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

- Fergħa 1: IMFINZI 1 500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposide u jew carboplatin jew cisplatin.
- Fergħa 2: IMFINZI 1 500 mg + etoposide u jew carboplatin jew cisplatin.

- Fergħa 3: Jew carboplatin (AUC 5 jew 6 mg/ml/min) jew cisplatin (75-80 mg/m²) f' Jum 1 u etoposide (80-100 mg/m²) għol-vini f' Jiem 1, 2, u 3 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal bejn 4 – 6 ċikli.

Għal pazjenti randomizzati għal Fergħa 1 u 2, etoposide u jew carboplatin jew cisplatin gie limitat għal 4 ċikli fuq skeda ta' kull 3 ġimgħat sussegwenti għar-randomizzazzjoni. Il-monoterapija b'IMFINZI kompliet kull 4 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. L-għoti ta' monoterapija b'IMFINZI kien permess lil hinn mill-progressjoni tal-marda jekk il-pazjent kien klinikament stabbli u kien qed jirċievi benefiċċju kliniku kif iddeterminat mill-investigatur.

Il-pazjenti randomizzati għal Fergħa 3 ġew permessi li jirċievu total sa 6 ċikli ta' etoposide u jew carboplatin jew cisplatin. Wara t-tmiem ta' etoposide + platinu, PCI kienet permessa biss f' Fergħa 3 skont id-diskrezzjoni tal-investigatur.

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 tal-istudju kienu OS ta' IMFINZI etoposide + platinu (Fergħa 2) kontra etoposide + platinu waħdu (Fergħa 3) u IMFINZI + tremelimumab + etoposide + platinu (Fergħa 1) kontra etoposide + platinu waħdu (Fergħa 3). Il-punt tat-tmiem sekondarju ewleni kien il-PFS. Punti tat-tmiem sekondarji oħra kienu punti ta' riferiment ta' ORR, OS u PFS u PRO. Il-PFS u l-ORR ġew ivvalutati permezz tal-valutazzjonijiet tal-Investigatur skont RECIST v1:1.

Id-demografija u l-karatteristiċi tal-marda tal-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ fergħat ta' studju (268 pazjent f' Fergħa 2 u 269 pazjent f' Fergħa 3). Id-demografiċi tal-linja bażi tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu kif ġej: irġiel (69.6%), età ≤65 sena (39.6%), età medjana 63 sena (medda: 28 sa 82 sena), Bojod (83.8%), Asjatiċi (14.5%), Suwed jew Afrikani Amerikani (0.9), oħra (0.6%), mhux Ispaniċi jew Latini (96.1%), ipejjep bħalissa jew kien ipejjep fil-passat (93.1%), qatt ma pejjep (6.9%), PS ta' WHO/ECOG 0 (35.2%), PS ta' WHO/ECOG 1 (64.8%), Stadju IV 90.3%, 24.6% tal-pazjenti rċievew cisplatin u 74.1% tal-pazjenti rċievew carboplatin. Fil-Fergħa 3, 56.8% tal-pazjenti rċievew 6 ċikli ta' etoposide + platinu u 7.8% tal-pazjenti rċievew PCI.

F' analiżi interim (primarja) ippanata l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS b'IMFINZI + etoposide + platinu (Fergħa 2) kontra etoposide + platinu waħdu (Fergħa 3) [HR=0.73 (95% CI: 0.591, 0.909), p=0.0047]. Għalkemm ma ġiex ittestjat formalment għas-sinifikanza, IMFINZI + etoposide + platinu wera titjib fil-PFS kontra etoposide + platinu waħdu [HR=0.78 (95% CI: 0.645, 0.936)].

Ir-riżultati ta' PFS, ORR u DoR mill-analiżi finali ppanata (DCO: 27 ta' Jannar 2020) huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 7. Il-kurva ta' Kaplan-Meier għal PFS hija pprezentata fil-Figura 11.

Ir-riżultati tal-OS bl-analiżi ta' segwitu tal-OS fit-tul ippanata (DCO: 22 ta' Marzu 2021) (segwitu medjan: 39.3 xhur) huma pprezentati fit-Tabella 7. IMFINZI + etoposide + platinu (Fergħa 2) kontra etoposide + platinu (Fergħa 3) kompli juri titjib sostnut fl-OS. Il-kurva ta' Kaplan-Meier għal OShija pprezentata f' Figura 10.

Tabella 7. Riżultati tal-Effikaċja mill-Istudju CASPIAN

	Analizi finali ^a		Analizi ta' segwitu fit-tul ^b	
	Fergħa 2: IMFINZI + etoposide u jew carboplatin jew cisplatin (n=268)	Fergħa 3: etoposide + u jew carboplatin jew cisplatin (n=269)	Fergħa 2: IMFINZI + etoposide u jew carboplatin jew cisplatin (n=268)	Fergħa 3: etoposide + u jew carboplatin jew cisplatin (n=269)
OS				
Numru ta' mwiet (%)	210 (78.4)	231 (85.9)	221 (82.5)	248 (92.2)
OS medjana (xhur) (95% CI)	12.9 (11.3, 14.7)	10.5 (9.3, 11.2)	12.9 (11.3, 14.7)	10.5 (9.3, 11.2)
HR (95% CI) ^{b,c}	0.75 (0.625, 0.910)		0.71 (0.595, 0.858)	
valur p ^d	0.0032		0.0003	
OS wara 18-il xahar (%) (95% CI)	32.0 (26.5, 37.7)	24.8 (19.7, 30.1)	32.0 (26.5, 37.7)	24.8 (19.7, 30.1)
OS wara 36 xahar (%) (95% CI)			17.6 (13.3, 22.4)	5.8 (3.4, 9.1)
PFS				
Numru ta' avvenimenti (%)	234 (87.3)	236 (87.7)		
PFS medjana (xhur) (95% CI)	5.1 (4.7, 6.2)	5.4 (4.8, 6.2)		
HR (95% CI) ^e	0.80 (0.665, 0.959)			
PFS wara 6 xhur (%) (95% CI)	45.4 (39.3, 51.3)	45.8 (39.5, 51.9)		
PFS wara 12-il xahar (%) (95% CI)	17.9 (13.5, 22.8)	5.3 (2.9, 8.8)		
ORR n (%) (95% CI)^e	182 (67.9) (62.0, 73.5)	156 (58.0) (51.8, 64.0)		
Rispons Shih n (%)	7 (2.6)	2 (0.7)		
Rispons Pazjali n (%)	175 (65.3)	154 (57.2)		
DoR medjana (xhur) (95% CI)^{e,f}	5.1 (4.9, 5.3)	5.1 (4.8, 5.3)		

^a L-analizi finali ta' PFS, ORR u DoR fil-cut-off tad-data tas-27 ta' Jannar 2020.

^b L-analizi tal-OS ta' segwitu fit-tul fil-cut-off tad-data tat-22 ta' Marzu 2021.

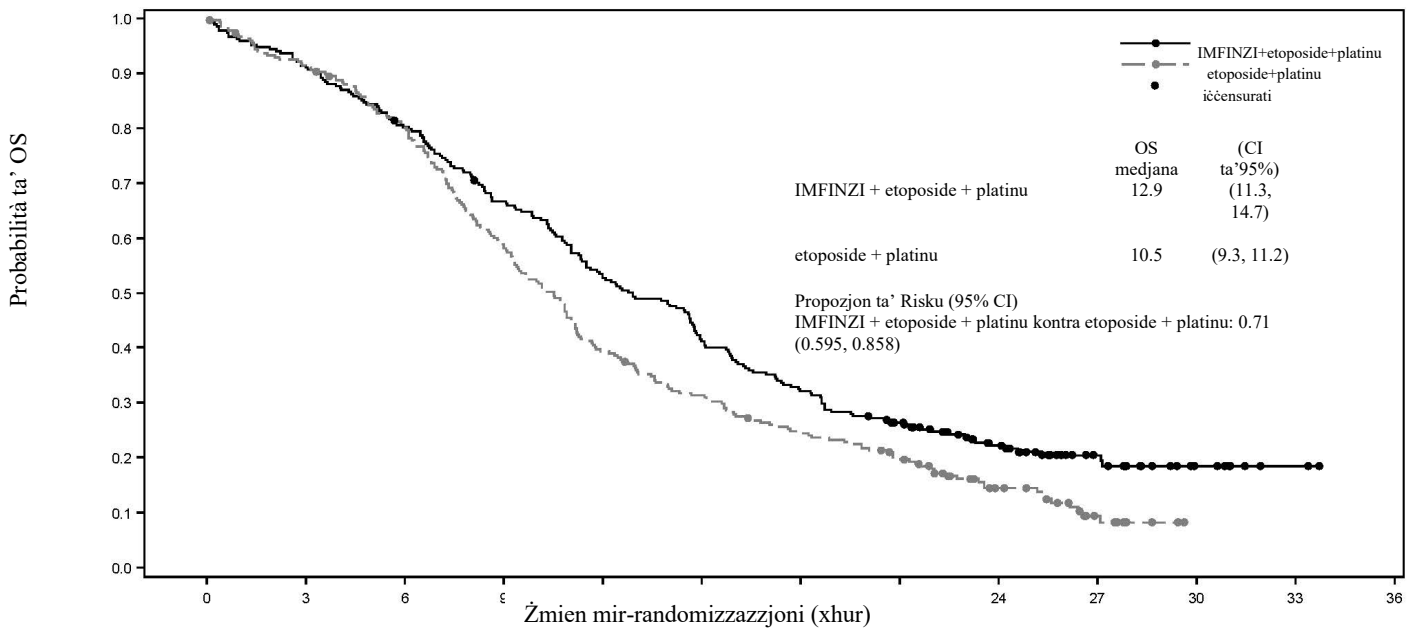
^c L-analizi saret permezz tat-test log-rank stratifikat, li jaġġusta għal terapija bil-platinu ppjanata f'Ċiklu 1 (carboplatin jew cisplatin), u permezz tat-testijiet tal-klassifikazzjoni tal-approċċ ta' assoċjazzjoni.

^d FI-analizi interim (cut-off tad-data 11 ta' Marzu 2019), il-valur-p tal-OS kien 0.0047, li ssodisfa l-limitu għad-dikjarazzjoni tas-sinifikat statistiku ta' 0.0178 għal alpha b'2 naħat ġenerali, abbażi ta' funzjoni ta' nfiq alfa ta' Lan-DeMets b'konfini tat-tip O'Brien Fleming bin-numru attwali ta' avvenimenti osservati.

^e Rispons Ogġettiv Ikkonfermat.

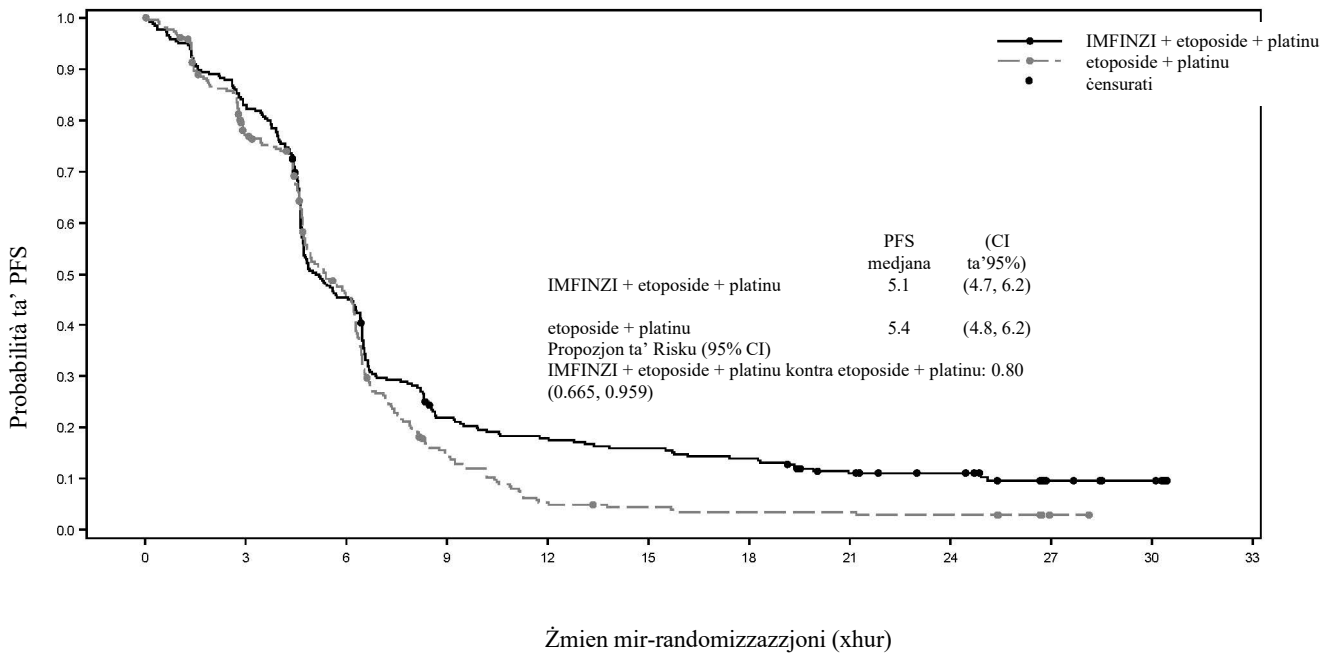
^f Analizi post-hoc.

Figura 10. Kurva ta' Kaplan-Meier ta' OS



Numru ta' pazjenti f'riskju	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
IMFINZI + etoposide + platinum	268	244	214	177	140	109	85	70	60	54	50	46	39	25	13	3	0	0
etoposide + platinum	269	243	212	156	104	82	64	51	36	24	19	17	13	10	3	0	0	0

Figura 11. Kurva ta' Kaplan-Meier ta' PFS



Numru ta' pazjenti f'riskju	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etoposide + platinu	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etoposide + platinu	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Analizi tas-sottogrupp

It-titjib fl-OS favur il-pazjenti li rċievew IMFINZI + etoposide + platinu meta mqabbel ma' dawk li rċievew etoposide + platinu waħdu, kien osservat b'mod konsistenti fis-sottogrupperi speċifikati minn qabel ibbażati fuq id-demografija, ir-reġjun ġeografiku, l-użu ta' carboplatin jew cisplatin u l-karatteristiċi tal-marda.

Studju BTC – TOPAZ-1

TOPAZ-1 kien studju mfassal biex jevalwa l-effikaċja ta' IMFINZI flimkien ma' gemcitabine u cisplatin. TOPAZ-1 kien studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, multicentriku b'685 pazjent b'BTC li ma jistax jitneħħa jew metastatiku (inkluż kolangjokarċinoma intraepatika u ekstraepatika u karċinoma tal-marrara) u Status ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti ma kinux irċievew terapija preċedenti fl-ambjent avanzat jew li ma jistax jitneħħa. Ġew inklużi pazjenti li żviluppaw mard rikorrenti > 6 xhur wara l-kirurgija u/jew it-tlestija tat-terapija aġġuvanti. Il-pazjenti ried ikollhom funzjoni adegwata tal-organi u tal-mudullun, u kellhom livelli aċċettabbli ta' bilirubina fis-seru (≤ 2.0 x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN)), u kwalunkwe ostruzzjoni biljari klinikament sinifikanti kellha tiġi solvuta qabel ir-randomizzazzjoni.

L-istudju eskluđa pazjenti b'karċinoma ampullari, b'metastasi fil-moħħ, disturbu awtoimmuni jew infjammatorji attivi jew dokumentati minn qabel, infezzjoni tal-HIV jew infezzjonijiet attivi, inklużi tuberkulozi jew epatite Ċ jew pazjenti b'użu attwali jew preċedenti ta' medikazzjoni immunosoppressiva fi żmien 14-il jum qabel l-ewwel doża ta' IMFINZI. Il-pazjenti b'HBV attiva tħallew jipparteċipaw jekk kienu qed jirċievu terapija antivirali.

Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont l-istatus tal-marda (inizjalment ma jistax jitneħħa kontra rikorrenti) u l-post fejn jinsab it-tumur primarju (kolangjokarċinoma intraepatika kontra kolangjokarċinoma extraepatika kontra karċinoma tal-marrara).

Il-pazjenti ġew randomizzati 1:1 biex jirċievu:

- Fergħa 1: IMFINZI 1 500 mg mogħti fil-Jum 1 + gemcitabine 1 000 mg/m² u cisplatin 25 mg/m² (kull wieħed mogħti fil-Jiem 1 u 8) kull 3 ġimgħat (21 jum) sa 8 ċikli, segwit minn IMFINZI 1 500 mg kull 4 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli, jew
- Fergħa 2: Plaċebo mogħti fil-Jum 1 + gemcitabine 1 000 mg/m² u cisplatin 25 mg/m² (kull wieħed mogħti fil-Jiem 1 u 8) kull 3 ġimgħat (21 jum) sa 8 ċikli, segwit minn plaċebo kull 4 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli.

Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 6 ġimgħat għall-ewwel 24 ġimgħa wara d-data tar-randomizzazzjoni, u mbagħad kull 8 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda oġġettiva kkonfermata.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-istudju kienet l-OS, il-punt tat-tmiem sekondarju ewlieni kienet il-PFS. Punti tat-tmiem sekondarji oħra kienu l-ORR, id-DoR u l-PRO. Il-PFS, l-ORR u d-DoR ġew ivvalutati mill-investigatur skont RECIST v1.1.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-marda kienu bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ fergħat tal-istudju (341 pazjent fil-Fergħa 1 u 344 pazjent fil-Fergħa 2). Id-demografija fil-linja bażi tal-popolazzjoni ġenerali tal-istudju kienet kif ġej: irġiel (50.4%), età < 65 sena (53.3%), Bojod (37.2%), Ażjatiċi (56.4%), Suwed jew Amerikani Afrikani (2.0%), oħrajn (4.2%), mhux Ispaniċi jew Latini (93.1%), ECOG PS 0 (49.1%), kontra PS 1 (50.9%), post tat-tumur primarju (kanal biljari intraepatiku 55.9%, kanal biljari ekstraepatiku 19.1% u bużżieqa tal-marrara 25.0%), stat tal-marda [rikorrenti (19.1%) kontra ma jistax jitneħħa (80.7%), metastatiku (86.0%) kontra lokalment avanzat (13.9%)]. L-espressjoni PD-L1 giet evalwata fuq ċelluli tat-tumur u ċelluli immuni bl-użu tal-assaġġ Ventana PD-L1 (SP263) u l-algoritmu TAP (pożittività taż-żona tat-tumur), 58.7% tal-pazjenti kellhom TAP $\geq 1\%$ u 30.1% TAP < 1%.

L-OS u l-PFS ġew ittestjati formalment f'analizi interim ippjanata minn qabel (cut-off tad-data fil-11 ta' Awwissu 2021) wara segwitu medjan ta' 9.8 xhur. Ir-riżultati tal-effikaċja huma murija fit-

Tabella 8 u l-Figura 13. Il-maturità għall-OS kienet ta' 62% u l-maturità għall-PFS kienet ta' 84%. IMFINZI + kimoterapija (Fergħa 1) wera titjib statistikament sinifikanti kontra placebo + kimoterapija (Fergħa 2) fl-OS u fil-PFS.

Tabella 8. Riżultati tal-Effikaċja għall-Istudju TOPAZ-1^a

	IMFINZI + gemcitabine u cisplatin (n=341)	Placebo + gemcitabine u cisplatin (n=344)
OS		
Numru ta' mwiet (%)	198 (58.1)	226 (65.7)
OS medjana (xhur) (95% CI)^b	12.8 (11.1, 14.0)	11.5 (10.1, 12.5)
HR (95% CI) ^c	0.80 (0.66, 0.97)	
valur p ^{c,d}	0.021	
Segwitu medjan fil-pazjenti kollha (xhur)	10.2	9.5
PFS		
Numru ta' avvenimenti (%)	276 (80.9)	297 (86.3)
PFS medjana (xhur) (95% CI)^b	7.2 (6.7, 7.4)	5.7 (5.6, 6.7)
HR (95% CI) ^c	0.75 (0.63, 0.89)	
Value p ^{c,e}	0.001	
Segwitu medjan fil-pazjenti kollha (xhur)	7.2	5.6
ORR^f	91 (26.7)	64 (18.7)
Rispons Sħih n (%)	7 (2.1)	2 (0.6)
Rispons Parzjali n (%)	84 (24.6)	62 (18.1)
DoR		
DoR medjana (xhur) (95% CI)^b	6.4 (5.9, 8.1)	6.2 (4.4, 7.3)

^a Analizi fil-cut-toff tad-*data* fil-11 ta' Awwissu 2021.

^b Ikkalkulata bl-użu tat-teknika Kaplan-Meier. CI għal medjan derivat ibbażat fuq il-metodu Brookmeyer-Crowley.

^c L-analizi għall-HR saret bl-użu ta' mudell stratifikat ta' perikli proporzjonali Cox u l-valur p b'żewġ naħat huwa bbażat fuq test ta' log-rank stratifikat, it-tnejn huma aġġustati għall-istatus tal-marda u l-post tat-tumur primarju.

^d Fl-analizi interim (cut-off tad-*data* fil-11 ta' Awwissu 2021) il-valur p tal-OS kien 0.021, li lahaq il-limitu għad-dikjarazzjoni ta' sinifikat statistiku ta' 0.03 għal alfa b'żewġ naħat ġenerali ta' 4.9%, abbażi ta' funzjoni Lan-DeMets alpha spending bil-limitu tat-tip O'Brien Fleming bin-numru attwali ta' avvenimenti osservati.

^e Fl-analizi interim (cut-off tad-*data* fil-11 ta' Awwissu 2021) il-valur p tal-PFS kien 0.001, li lahaq il-limitu għad-dikjarazzjoni ta' sinifikat statistiku ta' 0.0481 għal alfa b'żewġ naħat ġenerali ta' 4.9%, abbażi ta' funzjoni Lan-DeMets alpha spending bil-limitu tat-tip O'Brien Fleming bin-numru attwali ta' avvenimenti osservati.

^f Rispons oġġettiv ikkonfermat.

6.5 xhur wara l-analizi interim b'maturità tal-OS ta' 77% saret analizi ta' segwitu ppjanata addizzjonali tal-OS (cut-off tad-*data* fil-25 ta' Frar 2022). IMFINZI + kimoterapija kompli juri titjib fl-OS kontra l-kimoterapija wahedha [HR=0.76, (95% CI: 0.64, 0.91)] u s-segwitu medjan żdied għal 12-il xahar.

Figura 12: Kurva Kaplan-Meier tal-OS, analiżi tal-OS ta' segwitu fil-cut-off tad-data tal-25 ta' Frar 2022

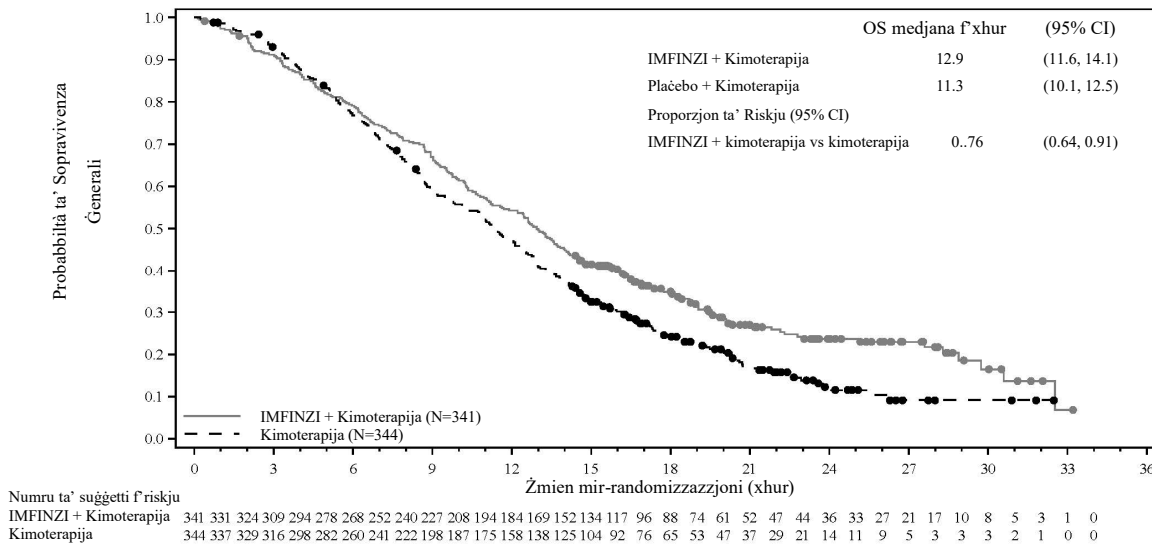
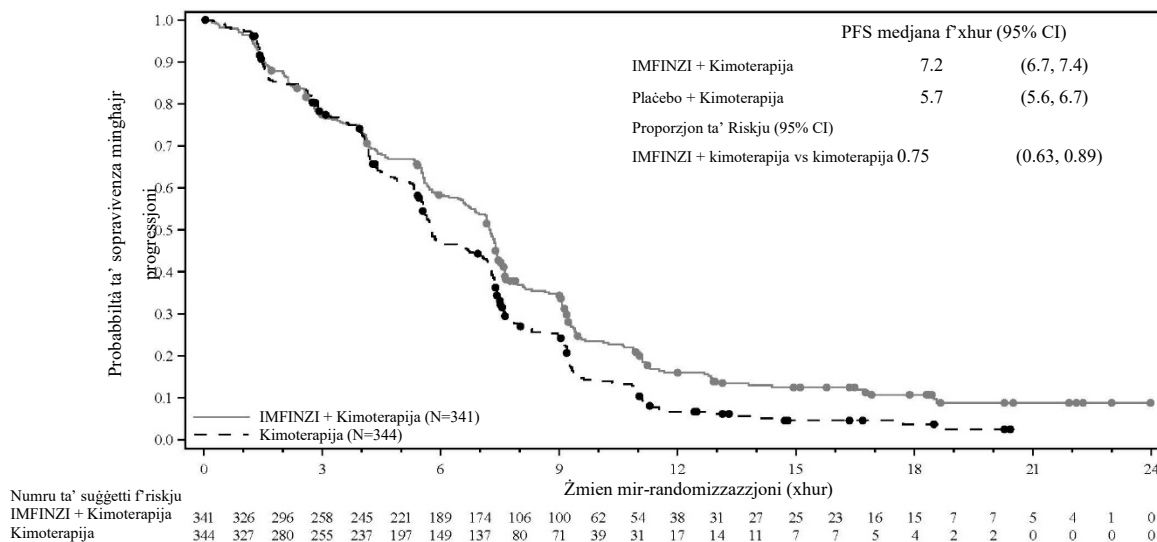


Figura 13: Kurva Kaplan-Meier tal-PFS, analiżi inferenzjali (primarja) fil-cut-off tad-data fil-11 ta' Awwissu 2021



L-Istudju HIMALAYA – HCC

L-effikaċja ta' IMFINZI bħala monoterapija u mogħti flimkien ma' doża wahda ta' tremelimumab 300 mg ġiet evalwata fl-Istudju HIMALAYA, studju randomizzat, open-label, multicentriku f'pazjenti b'uHCC ikkonfermata li ma rċivewx trattament sistemiku minn qabel għall-HCC. L-istudju kien jinkludi pazjenti b'Kanċer tal-Fwied Klinikju ta' Barċellona (BCLC) fl-Istadju C jew B (mhux eligibbli għal terapija lokoreġjonali) u Puntegġ ta' Klassi A ta' Child-Pugh.

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

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

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

- IMFINZI: durvalumab 1 500 mg kull 4 ġimġhat.
- Tremelimumab 300 mg bhala doża waħda + IMFINZI 1 500 mg; segwita minn IMFINZI 1 500 mg kull 4 ġimġhat.
- Sorafenib 400 mg darbtejn kuljum.

Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 8 ġimġhat għall-ewwel 12-il xahar u mbagħad kull 12-il ġimġha 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 superjorità tal-OS għat-tqabbil ta' IMFINZI mogħti flimkien ma' doża waħda ta' tremelimumab vs Sorafenib. L-objettivi sekondarji ewlenin kienu l-OS għal nuqqas ta' inferjorità segwita minn superjorità għat-tqabbil ta' IMFINZI vs Sorafenib. Il-punti ta' tmiem sekondarji l-oħrajn kienu jinkludu l-PFS, l-ORR ivvalutata mill-Investigatur u d-DoR skont RECIST v1.1.

Id-demografija u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati sew fost 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%), PS ta' ECOG 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 C (27.2%), mhux infettata (42.2%), dejta PD-L1 evalwabbli (86.3%), PD-L1 Pożitivitta taż-żona tat-tumur (TAP) ≥ 1% (38.9%), PD-L1 TAP < 1% (48.3%) [assagġ ta' Ventana PD-L1 (SP263)].

Ir-rizultati huma pprezentati fit-Tabella 9, fil-Figura 14 u fil-Figura 15.

Tabella 9. Rizultati tal-Effikaċja għall-Istudju HIMALAYA għal IMFINZI mogħti flimkien ma' doża waħda ta' tremelimumab 300 mg u IMFINZI bhala monoterapija kontra Sorafenib

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
Tul ta' segwitu			
Segwitu medjan (xhur) ^a	33.2	32.2	32.6
OS			
Numru ta' mwiet (%)	262 (66.7)	293 (75.3)	280 (72.0)
OS medjana (xhur) (95% CI)	16.4 (14.2, 19.6)	13.8 (12.3, 16.1)	16.6 (14.1, 19.1)
HR (95% CI) ^{b,c}	0.78 (0.66, 0.92)		-
valur-p ^d	0.0035		-
HR (95% CI) ^{b,c,e}	-	0.86 (0.73, 1.03)	
PFS			
Numru ta' avvenimenti (%)	335 (85.2)	327 (84.1)	345 (88.7)
PFS medjana (xhur) (95% CI)	3.78 (3.68-5.32)	4.07 (3.75-5.49)	3.65 (3.19-3.75)
HR (95% CI)	0.90 (0.77, 1.05)		-
HR (95% CI)	-	1.02 (0.88, 1.19)	

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
ORR			
ORR n (%)^f	79 (20.1)	20 (5.1)	66 (17.0)
Rispons Shiħ n (%)	12 (3.1)	0	6 (1.5)
Rispons Parzjali n (%)	67 (17.0)	20 (5.1)	60 (15.4)
DoR			
DoR medjana (xhur)	22.3	18.4	16.8

^a Ikkalkulata bl-użu tat-teknika ta' Kaplan-Meier b'lura (bl-indikatur tač-čensura maqlub).

^b Abbaži tal-aġġustament stratifikat mudell-Cox għall-kura, l-etjoloġija tal-mard tal-fwied (HBV kontra HCV kontra oħrajn), ECOG (0 kontra 1).

^c Imwettaq bl-użu ta' aġġustament tat-test stratifikat tal-grad loġiku għall-kura, l-etjoloġija tal-mard tal-fwied (HBV kontra HCV kontra oħrajn), ECOG (0 kontra 1), u invażjoni makrovaskulari (iva kontra le).

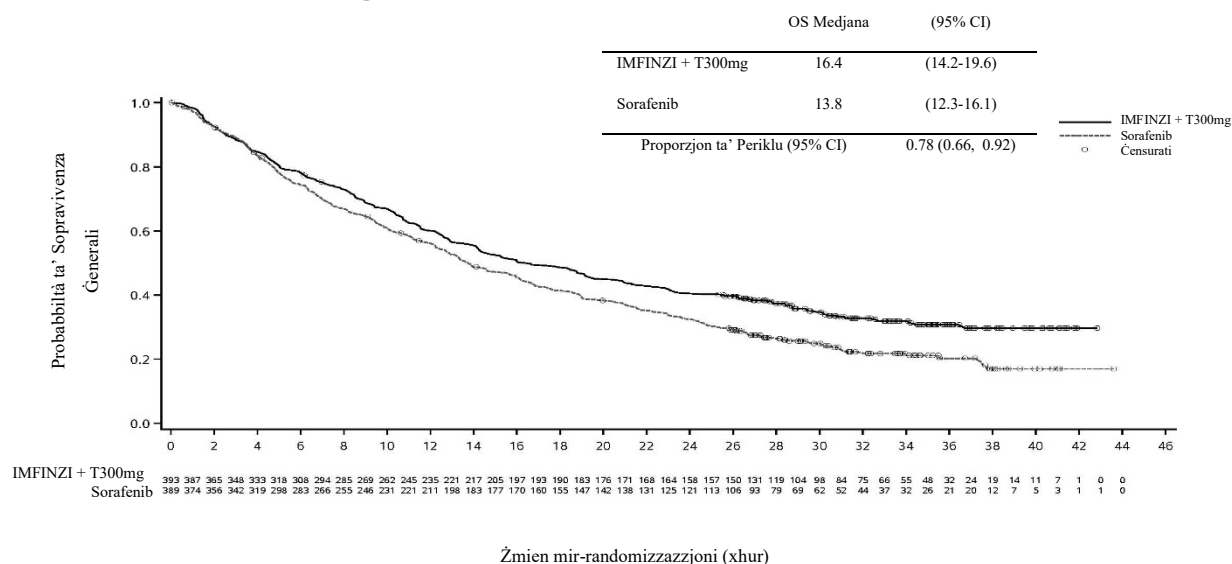
^d Abbaži ta' funzjoni ta' nfiq alfa ta' Lan-DeMets b'limitu tat-tip O'Brien Fleming u bin-numru attwali ta' avvenimenti osservati, il-limitu għad-dikjarazzjoni ta' sinifikat statistiku għal IMFINZI + tremelimumab 300 mg kontra Sorafenib kien ta' 0.0398 (Lan^oand^oDeMets 1983).

^e Il-marġni mhux ta' inferjorità għal HR (IMFINZI kontra Sorafenib) huwa ta' 1.08 bl-użu ta' intervall ta' fiduċja ta' 95.67 % ibbażat fuq funzjoni ta' nfiq ta' Lan-DeMets alpha b'limitu tat-tip O'Brien Fleming u n-numru attwali ta' avvenimenti osservati (Lan^oand^oDeMets 1983). Il-valur p ibbażat fuq l-ittejtjar tas-superjorità tal-IMFINZI kontra Sorafenib kien ta' 0.0674 u ma laħaqx sinifikat statistiku.

^f Rispons shiħ ikkonfermat.

CI = Intervall ta' Kunfidenza

Figura 14. Kurva ta' OS ta' Kaplan-Meier ta' IMFINI mogħtija flimkien ma' doża wahda ta' tremelimumab 300 mg



($t_{1/2}$), ibbażata fuq CL fil-linja bażi, kienet madwar 18-il jum. Ma kien hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti bejn il-PK ta' durvalumab bhala aġent uniku, flimkien ma' kimoterapija, flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu u flimkien ma' tremelimumab. Il-passaġġi ta' eliminazzjoni primarji ta' durvalumab huma kataboliżmu tal-proteini mis-sistema retikuloendoteljali jew dispożizzjoni medjata mill-mira.

Popolazzjonijiet speċjali

Età (19-96 sena), piż tal-ġisem (31-149 kg), sess, status tal-antikorp kontra l-medicina (ADA, antidrug antibody) pożittiv, livelli tal-albumina, livelli ta' LDH, livelli tal-kreatinina, PDL1 solubbli, tip tat-tumur, razza jew status ECOG ma kellhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' durvalumab.

Indeboliment tal-kliewi

Indeboliment tal-kliewi hafif (tneħħija tal-kreatinina (CrCL) 60 sa 89 ml/min) u moderat (tneħħija tal-kreatinina (CrCL) 30 sa 59 ml/min) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' durvalumab. L-effett ta' indeboliment tal-kliewi sever (CrCL 15 sa 29 ml/min) fuq il-PK ta' durvalumab mhux magħruf; madankollu, peress li l-antikorpi monoklonali tal-IgG ma jitneħħewx primarjament mill-passaġġi tal-kliewi, bidla fil-funzjoni tal-kliewi mhijiex mistennija li tinfluwenza l-esponiment ta' durvalumab.

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment tal-fwied hafif (bilirubina \geq ULN u AST $>$ ULN jew bilirubina >1.0 sa $1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST) jew indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina > 1.5 sa $3 \times$ ULN u kwalunkwe AST) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' durvalumab. L-effett tal-indeboliment tal-fwied sever (bilirubina $>3.0 \times$ ULN u kwalunkwe AST) fuq il-farmakokinetika ta' durvalumab mhuwiex magħruf, madankollu, minhabba li antikorpi monoklonali IgG mhumiex eliminati primarjament permezz ta' mogħdijiet epatici, bidla fil-funzjoni epatika mhijiex mistennija li tinfluwenza l-esponiment ta' durvalumab.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-PK ta' durvalumab flimkien ma' tremelimumab ġiet evalwata fi studju ta' 50 pazjent pedjatriku b' medda ta' età minn sena sa 17-il sena fl-istudju D419EC00001. Il-pazjenti rċevew jew durvalumab 20 mg/kg flimkien ma' tremelimumab 1 mg/kg jew durvalumab 30 mg/kg flimkien ma' tremelimumab 1 mg/kg ġol-vini kull 4 ġimgħat għal 4 ċikli, segwit minn durvalumab bhala monoterapija kull 4 ġimgħat. Abbażi tal-analizi tal-PK tal-popolazzjoni, l-espożizzjoni sistemika ta' durvalumab f' pazjenti pedjatriki ≥ 35 kg li kienu qed jirċievu durvalumab 20 mg/kg kull 4 ġimgħat kienet simili għall-espożizzjoni f' adulti li kienu qed jirċievu durvalumab 20 mg/kg kull 4 ġimgħat, filwaqt li f' pazjenti pedjatriki (≥ 35 kg) li kienu qed jirċievu durvalumab 30 mg/kg kull 4 ġimgħat, l-espożizzjoni kienet madwar 1.5 darba oġhla meta mqabbla mal-espożizzjoni f' adulti li kienu qed jirċievu durvalumab 20 mg/kg kull 4 ġimgħat. F' pazjenti pedjatriki < 35 kg li kienu qed jirċievu durvalumab 30 mg/kg kull 4 ġimgħat, l-espożizzjoni sistemika kienet simili għall-espożizzjoni f' adulti li kienu qed jirċievu durvalumab 20 mg/kg kull 4 ġimgħat.

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

Karċinogeniċità u mutageniċità

Il-potenzja karċinogenika u ġenotossika ta' durvalumab ma ġiex evalwat.

Tossikoloġija riproduttiva

Kif irrappurtat fil-letteratura, il-passaġġ ta' PD1/PDL1 għandu rwol ċentrali biex jippreserva t-tqala billi jżomm tolleranza immuni materna għall-fetu, u f' mudelli ta' tqala alloġeniċi tal-ġurdien, it-tfixkil ta' sinjalazzjoni ta' PDL1 intwera li jirriżulta f' żieda fit-telf tal-fetu. Fi studji dwar riproduzzjoni ta' annimali, l-għoti ta' durvalumab lil xadini cynomolgus tqal mill-konferma ta' tqala permezz tal-għoti, f' livelli tal-esponiment madwar 18-il darba oġhla min dawk osservati bid-doża klinika ta' 10 mg/kg ta' durvalumab (abbażi tal-AUC), ġie assoċjat ma' trasferiment tal-plaċenta iżda mhux ma' tossiċità materna jew effetti fuq l-iżvilupp tal-embrijun jew tal-fetu, riżultat tat-tqala jew żvilupp wara t-twelid. Instabu livelli negligibbli ta' durvalumab fil-ħalib tax-xadina cynomolgus f' Jum 28 wara t-twelid.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Trehalose dihydrate
Polisorbat 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ
3 snin

Soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet sa 30 jum f'2 °C sa 8 °C u sa 24 siegħa f'temperatura ambjentali (sa' 25 °C) mill-ħin tal-preparazzjoni.

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

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

Għall-kundizzjonijiet 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' IMFINZI disponibbli:

2.4 ml (total ta' 120 mg ta' durvalumab) ta' konċentrat f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 b'tapp elastomeriku u sigill tal-aluminju griż tat-tip flip off. Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

10 ml (total ta' 500 mg ta' durvalumab) ta' konċentrat f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 b'tapp elastomeriku u sigill tal-aluminju abjad tat-tip flip off. Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Preparazzjoni tas-soluzzjoni

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

- Spezzjoni l-prodott mediċinali viżwalment għal xi partikuli u skurament. IMFINZI huwa soluzzjoni ċara għal opalexenti, bla kulur għal ftit safra. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, skulurata jew tosserva partikulari viżibbli. Thawwadx il-kunjett.
- Iġbed il-volum meħtieġ mill-kunjett(i) ta' IMFINZI u poġġih f'borża intravenuża (IV) li fiha klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, jew glukożju 50 mg/ml (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni. Ħallat is-soluzzjoni dilwita b'inverżjoni bil-mod. Il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 1 mg/ml u 15 mg/ml. Tagħmilx is-soluzzjoni fil-friza jew thawwadha bis-saħħa.
- Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jithalla fil-kunjett.

Għoti

- Agħti s-soluzzjoni tal-infużjoni ġol-vini fuq siegħa waħda permezz ta' linja ġol-vini li fiha filtru f'linja sterili ta' rbit baxx mal-proteini ta' 0.2 jew 0.22 micron.
- Tagħtix flimkien prodotti mediċinali oħra permezz tal-istess linja tal-infużjoni.

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

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

AstraZeneca AB
SE151 85 Södertälje
L-Iżvezja

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

EU/1/18/1322/002 120 mg kunjett
EU/1/18/1322/001 500 mg kunjett

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Settembru 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 24 t'April 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
L-Istati Uniti

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
Ir-Repubblika tal-Korea

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

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
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 REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

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

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fil-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 minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IMFINZI 50 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
durvalumab

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

ml wiehed tal-konċentrat fih 50 mg ta' durvalumab.
Kunjett wiehed ta' 2.4 ml tal-konċentrat fih 120 mg ta' durvalumab.
Kunjett wiehed ta' 10 ml tal-konċentrat fih 500 mg ta' durvalumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, polysorbat 80, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

120 mg/2.4 ml
500 mg/10 ml
kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu ġol-vina.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ta' darba biss.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen 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-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE151 85 Södertälje
L-Iżvezja

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

EU/1/18/1322/002 120 mg kunjett
EU/1/18/1322/001 500 mg kunjett

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

IMFINZI 50 mg/ml konċentrat sterili
durvalumab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

120 mg/2.4 ml
500 mg/10 ml

6. OHRAJN

AstraZeneca AB

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

IMFINZI 50 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni durvalumab

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu IMFINZI u għalxiex jintuża

IMFINZI fih is-sustanza attiva durvalumab li hija antikorp monoklonali, tip ta' proteina mfassla biex tagħraf sustanza fil-mira speċifika fil-ġisem. IMFINZI jahdem billi jgħin lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer tiegħek.

IMFINZI jintuża biex jikkura tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer b'ċelloli mhux żgħar (NSCLC) fl-adulti. Dan jintuża waħdu meta n-NSCLC tiegħek:

- ikun infirex fil-pulmun tiegħek u ma jistax jitneħħa b'kirurgija, u
- ikun irrisponda jew stabilizza wara kura inizjali b'kimoterapija jew radjoterapija.

Dan jintuża flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija meta l-NSCLC tiegħek:

- ikun infirex fiż-żewġ pulmuni tiegħek (u/jew għal partijiet oħra tal-ġisem), ma jistax jitneħħa b'kirurgija u
- ma juri l-ebda tibdil (mutazzjonijiet) fil-ġeni msejjaħ EGFR (riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali) jew ALK (kinażi tal-limfoma anaplastiku).

IMFINZI flimkien ma' kimoterapija jintuża biex jittratta tip ta' kanċer tal-pulmun li jissejjaħ kanċer tal-pulmun b'ċelloli żgħar ta' stadju estensiv (ES-SCLC) fl-adulti. Dan jintuża meta s-SCLC tiegħek:

- ikun infirex fil-pulmun tiegħek (jew għal partijiet oħra tal-ġisem) u
- ma jkunx gie ttrattat qabel.

IMFINZI flimkien ma' kimoterapija jintuża f'adulti biex jittratta tip ta' kanċer tal-kanali biljari (kolangjokarcinoma) u l-bużżieqa tal-marrara li kollettivament jissejju kancers tal-passaġġ biljari (BTC). Jintuża meta l-BTC tiegħek:

- ikun infirex fil-kanali biljari u l-bużżieqa tal-marrara (jew f'partijiet oħra tal-ġisem).

IMFINZI jintuża waħdu jew flimkien ma' tremelimumab biex jittratta tip ta' kanċer tal-fwied li jissejjaħ karċinoma epatoċellulari (HCC) avanzata jew li ma tistax titneħħa. Dan jintuża meta l-HCC tiegħek:

- ma tistax titneħħa b'operazzjoni (li ma tistax titneħħa), u
- jista' jkun li nfirxet fil-fwied tiegħek jew għal partijiet oħra tal-ġisem.

Jekk għandek xi mistoqsija dwar kif jaħdem IMFINZI jew għaliex din il-mediċina giet preskritta għalik, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Meta IMFINZI jingħata flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer, huwa importanti li taqra wkoll il-fuljett ta' taġrif għal dawn il-mediċini l-oħra. Jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata IMFINZI

M'għandekx tingħata IMFINZI

- jekk inti allergiku għal durvalumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6 “Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra”). Kellem lit-tabib tiegħek jekk mintix ċert/a.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata IMFINZI jekk:

- għandek marda awtoimmuni (marda fejn is-sistema immuni tal-ġisem tattakka ċ-ċelloli taġħha stess); kellek trapjant ta' organu;
- għandek problemi fil-pulmun jew bin-nifs;
- għandek problemi fil-fwied.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew m'intix ċert/a), kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata IMFINZI.

Meta tingħata IMFINZI, jista' jkollok xi effetti sekondarji serji.

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn li ġejjin, ċempel jew mur ara lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċini oħra li jipprevjenu kumplikazzjonijiet aktar severi u sabiex jonqsu s-sintomi tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jdedwem id-doża li jmiss ta' IMFINZI Jew iwaqqaf il-kura tiegħek b'IMFINZI, jekk ikollok:

- **infjammazzjoni tal-pulmun:** is-sintomi jistgħu jinkludu sogħla, qtugħ ta' nifs jew uġiġh fis-sider ġdid jew iggravat;
- **infjammazzjoni tal-fwied:** is-sintomi jistgħu jinkludu nawsja jew rimettar, thossok inqas bil-ġuħ, uġiġh fin-naħa tal-lemin tal-istonku tiegħek, sfura tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn, ngħas, awrina skura, jew fsada jew titbengel aktar malajr mis-soltu;
- **infjammazzjoni tal-imsaren:** is-sintomi jistgħu jinkludu dijarea jew movimenti tal-musrana aktar mis-soltu, ippurgar iswed, kulur il-qatran jew iwaħħal bid-demmi jew bil-mukus, uġiġh jew sensitività severa fl-istonku, toqba fil-musrana;
- **infjammazzjoni tal-glandoli** (speċjalment it-tirojde, adrenali, pitwitarji u l-frixa): is-sintomi jistgħu jinkludu taħbit tal-qalb mgħaġġel, għeja estrema, zieda fil-piż jew telf fil-piż, sturdament jew iħossok hażin, telf tax-xaġġar, thoss il-bard, stitikezza, uġiġh ta' ras li ma jitlaqx jew uġiġh ta' ras mhux tas-soltu, uġiġh addominali, dardir u rimettar;
- **dijabete tat-tip 1:** is-sintomi jistgħu jinkludu livell għoli ta' zokkor fid-demmi, thossok aktar bil-ġuħ jew bl-għatx mis-soltu, tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss mis-soltu, tiehu nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, jew riħa helwa fin-nifs tiegħek, toghma helwa jew metallika f'ħalqek jew riħa differenti tal-awrina jew l-għaraq tiegħek;
- **infjammazzjoni tal-kliwi:** is-sintomi jistgħu jinkludu tnaqqis fl-ammont tal-awrina tiegħek;
- **infjammazzjoni tal-ġilda:** is-sintomi jistgħu jinkludu raxx, ħakk, infafet tal-ġilda jew ulċeri fil-ħalq jew fuq uċuħ niedja oħrajn;
- **infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb:** is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs jew taħbit tal-qalb irregolari;
- **infjammazzjoni jew problemi tal-muskoli:** is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġh, jew dgħufija fil-muskoli jew għeja f'daqqa tal-muskoli;

- **infjammazzjoni tas-sinsla tad-dahar** (mjelite trasversali): is-sintomi jistgħu jinkludu wġiġh, tnefnim, tingiż, jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riglejn; problemi fil-bużżieqa tal-urina jew fil-musrana inkluż il-ħtieġa li tgħaddi l-urina b’mod aktar frekwenti, inkontinenza urinarja, diffikultà biex tgħaddi l-urina u stitikezza;
- **reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni**: is-sintomi jistgħu jinkludu dehxiet ta’ bard jew rogħda, ħakk jew raxx, fwawar, qtugħ ta’ nifs jew tharħir, sturdament jew deni;
- **infjammazzjoni tal-moħħ** (encefalite) **jew infjammazzjoni tal-membrana madwar is-sinsla tad-dahar u l-moħħ** (meningite): is-sintomi jistgħu jinkludu aċċessjonijiet, ebusija tal-għonq, uġiġh ta’ ras, deni, dehxiet ta’ bard, rimettar, sensittività tal-għajn għad-dawl, konfużjoni u ngħas;
- **infjammazzjoni tan-nervituri**: is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġh, dgħufija, u paralizi fl-estremitàjiet (sindrome ta’ Guillain-Barré);
- **infjammazzjoni tal-ġogi**: sinjali u sintomi jinkludu nefħa fil-ġogi, nefħa, u/jew għebusija (artrite medjata mill-immunità);
- **infjammazzjoni tal-għajnejn**: sinjali u sintomi jinkludu ħmura tal-għajnejn, uġiġh fl-għajnejn, sensittività għad-dawl, u/jew tibdil fil-vista (uveite);
- **għadd baxx ta’ pjastrini**: is-sintomi jistgħu jinkludu fsada (fsada fl-immieher jew fil-ħanek) u/jew tbengil.

Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi mniżżla hawn fuq, ċempel jew ara t-tabib tiegħek minnufih.

IMFINZI jaġixxi fuq is-sistema immuni tiegħek. Jista’ jikkawża infjammazzjoni f’partijiet ta’ ġismek. Ir-riskju għalik minn dawn l-effetti sekondarji jista’ jkun oġhla jekk diġà għandek marda awtoimmuni (kundizzjoni fejn il-ġisem jattakka ċ-ċelloli tiegħu stess). Tista’ wkoll tesperjenza attakki frekwenti tal-marda awtoimmuni tiegħek, li fil-maġġoranza tal-kazijiet huma ħfief.

Tfal u adolexxenti

IMFINZI m’għandux jintuza fi tfal u adolexxenti taħt l-età ta’ 18-il sena għax ma ġiex studjat fuq dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u IMFINZI

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 preskrizzjoni.

Tqala

- Din il-mediċina m’hi jirakkomandata waqt it-tqala
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, taħseb li tista’ tkun tqila jew jekk qed tippjana li jkollok tarbija.
- Jekk inti mara li tista’ toħroġ tqila għandek tuża kontroll tat-twelid effettiv waqt li tkun qed tiġi kkurata b’IMFINZI u għal tal-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża tiegħek.

Treddiġh

- Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda’.
- Staqsi lit-tabib tiegħek jekk tistax tredda’ waqt jew wara l-kura b’IMFINZI.
- Mhux magħruf jekk IMFINZI jgħaddix mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Sewqan u thaddim ta’ magni

IMFINZI aktarx ma jaffettwalekx mill-ħila biex issuq u thaddem magni.

Madankollu, jekk ikollok effetti sekondarji li jaffettwaw il-ħila tiegħek biex tikkoncentra u tirreagixxi, għandek toqgħod attent/a meta ssuq jew topera magni.

3. Kif tinghata IMFINZI

IMFINZI ser jinghatalek fi sptar jew klinika taħt is-superviżjoni ta’ tabib bl-esperjenza.

- Id-doża rakkomandata ta' IMFINZI hija ta' 10 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem tiegħek kull ġimagħtejn jew 1 500 mg kull 3 jew 4 ġimgħat.
- It-tabib tiegħek ser jagħtik IMFINZI permezz ta' infużjoni (dripp) ġol-vina tiegħek għal madwar siegħa waħda.
- It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi kemm teħtieġ kuri.
- Skont it-tip ta' kanċer tiegħek, IMFINZI jista' jingħata flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer.
- Meta IMFINZI jingħata flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija għall-kanċer tal-pulmun tiegħek, l-ewwel se tingħata tremelimumab segwit minn IMFINZI imbagħad kimoterapija.
- Meta IMFINZI jingħata flimkien ma' kimoterapija għall-kanċer tal-pulmun tiegħek, l-ewwel se tingħata IMFINZI segwit minn kimoterapija.
- Meta IMFINZI jingħata flimkien ma' tremelimumab għall-kanċer tal-fwied tiegħek, l-ewwel se tingħata tremelimumab segwit minn IMFINZI.
- Jekk jogħġbok irreferi għall-fuljett ta' taġrif tal-mediċini l-oħra kontra l-kanċer sabiex tifhem l-użu ta' dawn il-mediċini l-oħra. Jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

Jekk ma tmurx għal appuntament biex iġġib IMFINZI

- Ċempel lit-tabib tiegħek minnufih biex tiddel id-data tal-appuntament tiegħek.
- Huwa importanti hafna li ma taqbiżx doża ta' din il-mediċina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar il-kura tiegħek, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Meta tiegħu IMFINZI, jista' jkollok xi effetti sekondarji serji (ara sezzjoni 2).

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin, li ġew irrappurtati fi studji kliniċi b'pazjenti li rċievew IMFINZI waħdu:

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

- infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju
- glandola tat-tirojde attiva nnieqes li tista' tikkawża għejja jew gwadann fil-piż
- sogħla
- dijarea
- uġiġh fl-istonku
- raxx tal-ġilda jew ħakk
- deni
- uġiġh fil-ġogi (artralġja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10)

- infezzjonijiet serji tal-pulmun (pnewmonja)
- infjammazzjoni fungali fil-ħalq
- infezzjonijiet tas-snien u tat-tessut artab tal-ħalq
- mard bħall-influenza
- glandola tat-tirojde attiva zzejjed li tista' tikkawża taħbit tal-qalb mgħaġġel jew telf fil-piż
- vuċi maħnuqa (disfonija)
- infjammazzjoni tal-pulmuni (pulmonite)
- testijiet anormali tal-fwied (zieda fl-aspartataminotransferazi, zieda fl-aspartataminotransferazi)
- għaraq billejl
- uġiġh fil-muskoli (mijaġġja)
- testijiet anormali tal-funzjoni tal-kliewi (zieda fil-kreatinina fid-demmm)

- uġiġh meta tġhaddi l-awrina (disurja)
- nefha tas-saqajn (edema periferali)
- reazzjoni għall-infużjoni tal-medicina li tista' tikkawża deni jew fwawar
- infjammazzjoni tal-fwied li tista' tikkawża nawsja jew thossok inqas bil-ġuħ (epatite)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100)

- infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde (tirojdite)
- sekrezzjoni mnaqqa tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali li tista' tikkawża għeja
- ċikatriċi tat-tessut tal-pulmun
- infafet tal-ġilda
- infjammazzjoni tal-musrana jew tal-intestina (kolite)
- infafet fuq il-ġilda
- infjammazzjoni tal-muskolu (mijożite)
- infjammazzjoni tal-qalb (mijokardite)
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite) li tista' tikkawża tnaqqis fl-ammont tal-awrina tiegħek
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- irqajja' ħomor, bil-ħakk, nixfin u bil-qoxra ta' ġilda mhaxxna (psorjażi)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1 000)

- kundizzjoni li twassal għal livelli għoljin ta' zokkor fid-demm (dijabete mellitus tat-tip 1)
- funzjoni mhux attiva biżżejjed tal-glandola pitwitarja (ipopitwitarizmu inkluż dijabete insipidus) li tista' tikkawża għeja, zieda fl-ammont tal-awrina tiegħi
- kundizzjoni li fiha l-muskoli jsiru dgħajfa u jkun hemm għeja f'daqqa tal-muskoli (mijastenja gravi)
- infjammazzjoni tal-membrana madwar is-sinla tad-dahar u l-moħħ (meningite)
- għadd baxx ta' pjastrini kkawżat minn reazzjoni immuni (tromboċitopenija immuni)
- Infjammazzjoni tal-bużżejqa tal-urina (ċistite). Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu urina frekwenti u/jew bl-uġiġh, urġenza biex tġhaddi l-urina, demm fl-urina, uġiġh jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome
- infjammazzjoni tal-għajnejn (uveite)
- infjammazzjoni tal-ġogi (artrite medjata mill-immunità)

Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati bi frekwenza mhux magħrufa (ma jistgħux jiġu stmati mid-data disponibbli)

- Infjammazzjoni tan-nervituri (sindrome ta' Guillain-Barré)

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi f'pazjenti li kienu qed jieħdu IMFINZI flimkien ma' kimoterapija (il-frekwenza u s-severità tal-effetti sekondarji jistgħu jvarjaw skont l-aġenti kimoterapewtiċi riċevuti):

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

- għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demm
- għadd baxx ta' ċelloli ħomor tad-demm
- għadd baxx ta' pjastrini
- dardir, rimettar, stitikezza, uġiġh fl-istonku, dijarea
- testijiet tal-fwied anormali (zieda fl-aspartatamminotransferazi; zieda fl-alanina amminotransferazi)
- telf ta' xagħar
- raxx, raxx imqabbeż aħmar, ġilda xotta jew bil-ħakk, infjammazzjoni tal-ġilda
- deni
- thossok inqas bil-ġuħ
- thossok għajjen jew dgħajjef
- sogħla

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10)

- għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm b'sinjali ta' deni
- glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed; glandola tat-tirojde attiva żżejjed; infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde
- nuqqas ta' enerġija; sensazzjoni ġenerali ta' skumdità jew mard
- infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża tneimm, dgħufija, tingiż jew uġiġħ b'sensazzjoni ta' hruq fid-dirgħajn u fir-riglejn (newropatija periferali)
- qtugħ ta' nifs
- infezzjoni serja tal-pulmun (pulmonite)
- infezzjonijiet fit-tessut artab tas-sinna u tal-ħalq
- nefħa (edema)
- nefħa tar-riglejn (edema periferali)
- infjammazzjoni tal-ħalq jew tax-xofftejn
- uġiġħ fil-muskoli (mijaġġija)
- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- embolu tad-demmm fil-pulmun (emboliżmu pulmonari)
- infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju
- għadd baxx taċ-ċelloli ħomor tad-demmm, taċ-ċelloli bojod tad-demmm, u tal-pjastrini (pancitopenija)
- sekrezzjoni mnaqqa tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali li tista' tikkawża għeja
- infjammazzjoni tal-fwied li tista' tikkawża nawsja jew thossok inqas bil-ġuħ (epatite)
- testijiet tal-funzjoni tal-kliewi anormali (żieda fil-kreatinina tad-demmm)
- uġiġħ meta tgħaddi l-awrina (diżurja)
- reazzjoni għall-infużjoni tal-mediċina li tista' tikkawża deni jew fwawar
- infezzjoni fungali fil-ħalq
- uġiġħ fil-ġogi (artralġija)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100)

- mard bħall-influwenza
- dijabete mellitus tat-tip 1
- vuċi maħnuqa (disfonija)
- ċikatriċi tat-tessut tal-pulmun
- infjammazzjoni tal-musrana jew l-intestina (kolite)
- għaraq billejl
- irqajja' ħomor, bil-ħakk, nixfin u bil-qoxra ta' ġilda mhaxxna (psorjażi)
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- infafet fil-ġilda
- infjammazzjoni tal-ġogi (artrite medjata mill-immunità)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1 000)

- Infjammazzjoni tal-għajnejn (uveite)

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi f'pazjenti li kienu qed jieħdu IMFINZI flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu (il-frekwenza u s-severità tar-reazzjonijiet avversi jistgħu jvarjaw skont l-aġenti kimoterapewtiċi li jingħataw):

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

- infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju
- infezzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- għadd baxx ta' ċelloli ħomor tad-demmm
- għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm
- għadd baxx ta' pjastrini

- glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed li tista' tikkawża gheja jew zieda fil-piż
- tnaqqis fl-aptit
- sogħla
- nawsjja
- dijarea
- rimettar
- stitikezza
- testijiet tal-fwied anormali (zieda fl-aspartatamminottransferazi; zieda fl-alanina amminottransferazi)
- raxx tal-ġilda jew ħakk
- uġiġħ fil-ġogi (artralġja)
- thossok għajjen jew dgħajjef
- deni

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10)

- mard bħall-influenza
- infezzjoni fungali fil-ħalq
- glandola tat-tirojde attiva żżejjed
- għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm b'sinjali ta' deni
- għadd baxx taċ-ċelloli ħomor tad-demmm, taċ-ċelloli bojod tad-demmm, u tal-pjastrini (panċitopenija)
- glandola tat-tirojde attiva żżejjed
- livelli mnaqqsja tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali li jistgħu jikkawżaw gheja
- glandola pitwitarja mhux attiva biżżejjed; infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja
- infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde (tirojdite)
- infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża tnemnim, dgħjufija, tingiż jew hruq li jwegġa' fid-driegħajn u r-riġlejn (newropatija periferali)
- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- vuċi maħnuqa (disfonija)
- uġiġħ fl-istonku
- infjammazzjoni tal-musrana jew l-intestina (kolite)
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- infjammazzjoni tal-fwied li tista' tikkawża nawsjja jew thossok inqas bil-ġuħ (epatite)
- uġiġħ fil-muskoli (mijaġġja)
- testijiet tal-funzjoni tal-kliewi anormali (zieda fil-kreatinina tad-demmm)
- uġiġħ meta tgħaddi l-awrina (diżurja)
- nefħa tar-riġlejn (edema periferali)
- reazzjoni għall-infużjoni tal-medicina li tista' tikkawża deni jew fwawar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100)

- infezzjonijiet fit-tessut artab tas-sinna u tal-ħalq
- għadd baxx ta' pjastrini b'sinjali ta' fsada eċċessiva u tbengil (tromboċitopenija immuni)
- dijabete insipidus
- dijabete mellitus tat-tip 1
- infjammazzjoni tal-moħħ (encefalite)
- infjammazzjoni tal-qalb (mijokardite)
- ċikatriċi tat-tessut tal-pulmun
- infafet tal-ġilda
- għaraq billejl
- infjammazzjoni tal-ġilda
- infjammazzjoni tal-muskolu (mijożite)
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite) li tista' tikkawża tnaqqis fl-ammont tal-awrina tiegħek

- infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina (ċistite). Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu awrina frekwenti u/jew bl-uġiġħ, urġenza biex tghaddi l-awrina, demm fl-awrina, uġiġħ jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome.
- infjammazzjoni tal-ġhajnejn (uveite)
- infjammazzjoni tal-ġogi (artrite medjata mill-immunità)

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

- kundizzjoni li fiha l-muskoli jsiru dgħajfa u jkun hemm għeja f'daqqa tal-muskoli (mijastenja gravis)
- infjammazzjoni tan-nervituri (sindrome ta' Guillain-Barré)
- infjammazzjoni tal-membrana madwar is-sinla tad-dahar u l-moħħ (meningite)
- toqba fil-musrana (perforazzjoni intestinali)

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi f'pazjenti li kienu qed jieħdu IMFINZI flimkien ma' tremelimumab:

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

- glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed li tista' tikkawża għeja jew żieda fil-piż
- sogħla
- dijarea
- uġiġħ fl-istonku
- testijiet tal-fwied anormali (żieda fl-aspartatamminotransferazi; żieda fl-alanina amminotransferazi)
- raxx tal-ġilda
- ħakk
- deni
- nefha tar-riġlejn (edema periferali)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju
- infezzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- mard bħall-influwenza
- infezzjonijiet fit-tessut artab tas-sinna u tal-ħalq
- glandola tat-tirojde attiva żżejjed
- infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde (tirojdite)
- sekrezzjoni mnaqqa tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali li tista' tikkawża għeja
- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- testijiet tal-funzjoni tal-frixa anormali
- infjammazzjoni tal-musrana jew l-intestina (kolite)
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- infjammazzjoni tal-ġilda
- għaraq billejl
- uġiġħ fil-muskoli (mijalġija)
- test tal-funzjoni tal-kliewi anormali (żieda fil-kreatinina tad-demm)
- uġiġħ meta tghaddi l-awrina (diżurja)
- reazzjoni għall-infuzjoni tal-medicina li tista' tikkawża deni jew fwawar

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

- infezzjoni fungali fil-ħalq
- glandola pitwitarja mhux attiva biżżejjed; infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja
- kundizzjoni li fiha l-muskoli jsiru dgħajfa u jkun hemm għeja f'daqqa tal-muskoli (mijastenja gravis)
- infjammazzjoni tal-membrana madwar is-sinla tad-dahar u l-moħħ (meningite)

- vuċi maħnuqa (disfonija)
- ċikatriċi tat-tessut tal-pulmun
- infafet tal-ġilda
- infjammazzjoni tal-muskoli (mijożite)
- infjammazzjoni tal-muskoli u tal-vini
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite) li tista' tikkawża tnaqqis fl-ammont tal-awrina tiegħek
- infjammazzjoni tal-ġogi (artrite medjata mill-immunità)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- Infjammazzjoni tal-ġhajnejn (uveite)

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

- għadd baxx ta' pjastrini b'sinjali ta' fsada eċċessiva u tbengil (tromboċitopenija immuni)
- dijabete insipidus
- dijabete mellitus tat-tip 1
- infjammazzjoni tan-nervituri (sindrome ta' Guillain-Barré)
- infjammazzjoni tal-moħħ (encefalite)
- toqba fil-musrana (perforazzjoni intestinali)
- infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-urina (ċistite). Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu urina frekwenti u/jew bl-uġiġħ, urġenza biex tgħaddi l-urina, demm fl-urina, uġiġħ jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji mnizzla hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen IMFINZI

IMFINZI sejjer jingħata lilek fi sptar jew fi klinika u l-professjonista tal-kura tas-saħħa sejjer ikun responsabbli għall-ħżin tagħha. Id-dettalji tal-ħżin huma kif ġej:

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunnett wara JIS. Id-data ta' skadenza 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 il-medicina tkun imċajpra, skulurata jew ikun fiha partikuli viżibbli.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih IMFINZI

Is-sustanza attiva hi durvalumab.

Kull ml tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni fih 50 mg durvalumab.

Kull kunjett fih jew 500 mg ta' durvalumab f'10 ml ta' konċentrat jew 120 mg ta' durvalumab f'2.4 ml ta' konċentrat.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, polisorbat 80, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher IMFINZI u l-kontenut tal-pakkett

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

Dan jiġi f'pakketti li fihom jew kunjett tal-ħġieġ 1 ta' 2.4 ml tal-konċentrat jew kunjett tal-ħġieġ 1 ta' 10 ml tal-konċentrat.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE151 85 Södertälje
L-Iżvezja

II-Manifattur

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' .**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

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

Preparazzjoni u għoti tal-infuzjoni

- Il-prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal partikuli u skulurament qabel l-għoti. Il-konċentrat huwa soluzzjoni ċara għal opalexenti, bla kulur għal ftit safra, mingħajr partikuli viżibbli. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, skulurata jew tosserva partikulari viżibbli.
- Thawwadx il-kunjett.
- Iġbed il-volum meħtieġ tal-konċentrat mill-kunjett(i) u poġġih f'borża intravenuża (IV) li fiha klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew glukozju 50 mg/ml (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni, biex tipprepara soluzzjoni dilwita b'konċentrazzjoni finali li tvarja minn 1 sa 15 mg/ml. Ħallat is-soluzzjoni dilwita b'inverżjoni bil-mod.

- Ladarba jiġi dilwit, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatement. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex titpoġġa fil-friża. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet sa 30 jum f'2 °C sa 8 °C u sa 24 siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) mill-ħin tal-preparazzjoni.
- Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, il-ħinijiet tal-ħżin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'2 °C sa 8 °C jew 12-il siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25 °C), ħlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.
- Jekk jinżammu fi friġġ, il-boroż intravenużi għandhom jithallew joqogħdu f'temperatura ambjentali qabel l-użu. Aġiti s-soluzzjoni tal-infużjoni ġol-vini fuq siegħa waħda permezz ta' filtru f'linja sterili ta' rbit baxx mal-proteini ta' 0.2 jew 0.22 micron.
- Tagħtix flimkien prodotti mediċinali oħra permezz tal-istess linja tal-infużjoni.
- IMFINZI huwa doża waħda. Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jithalla fil-kunjett.

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

ANNEX IV

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

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

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

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità f'pazjenti b'mard awtoimmuni pre-eżistenti trattati b'inibituri tal-punti ta' kontroll tal-immunità mil-letteratura, u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn durvalumab u riskju miżjud ta' reazzjoni avversa relatata mal-immunità f'pazjenti b'mard awtoimmuni pre-eżistenti hija għallinqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom durvalumab għandha tiġi emendata bix-xieraq.

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

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

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

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