ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 20 mg de trémélimumab.
Un flacon de 1,25 ml de solution à diluer contient 25 mg de trémélimumab.
Un flacon de 15 ml de solution à diluer contient 300 mg de trémélimumab.

Le trémélimumab est un anticorps monoclonal humain anti-antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*, CTLA-4) de type immunoglobuline G2 (IgG2a) produit dans des cellules de myélome murin par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, exempte ou pratiquement exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'approximativement 5,5 et une osmolalité d'environ 285 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tremelimumab AstraZeneca, en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement avec Tremelimumab AstraZeneca doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers.

Posologie

La dose recommandée de Tremelimumab AstraZeneca est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Dose recommandée de Tremelimumab AstraZeneca

Indication	Dose recommandée de Tremelimumab AstraZeneca	Durée du traitement
CBNPC métastatique	Au cours d'une chimiothérapie à base de platine :	Jusqu'à un maximum de 5 doses. Les patients peuvent recevoir moins de cinq doses

Ce médicament n'est plus autorisé

	75 mg[a] en association avec 1 500 mg de durvalumab[b] et une chimiothérapie à base de platine[c] toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles (12 semaines) <u>Après la chimiothérapie à base de platine :</u> 1 500 mg de durvalumab[c] toutes les 4 semaines et selon l'histologie, le traitement d'entretien par pémétrexed [c,d] toutes les 4 semaines Une cinquième dose de 75 mg de Tremelimumab AstraZeneca[e,f] doit être administrée à la semaine 16 en même temps que la dose 6 de durvalumab	de Tremelimumab AstraZeneca en association avec 1 500 mg de durvalumab et une chimiothérapie à base de platine en cas de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable

[a] Pour le Tremelimumab Astrazeneca, chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique pesant 34 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 1 mg/kg de Tremelimumab AstraZeneca jusqu'à ce que le poids soit superieur à 34kg. Pour le durvalumab, les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalente à 20 mg/kg de durvalumab jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

[b] Lorsque Tremelimumab AstraZeneca est administré en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine, voir le résumé des caractéristiques (RCP) du produit du durvalumab pour connaître la posologie appropriée.

[c] Lorsque Tremelimumab AstraZeneca est administré en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine, voir le Résumé des caractéristiques (RCP) du produit du nab-paclitaxel, de la gemcitabine, du pémétrexed et du carboplatine ou du cisplatine pour connaître la posologie appropriée.

[d] L'administration d'un traitement d'entretien par pémétrexed est à envisager chez les patients présentant des tumeurs non épidermoïdes ayant reçu un traitement par pémétrexed et carboplatine/cisplatine pendant la chimiothérapie à base de platine.

[e] En cas de report(s) d'administration, une cinquième dose de Tremelimumab AstraZeneca peut être administrée après la semaine 16, en même temps que le durvalumab.

[f] Si les patients reçoivent moins de 4 cycles de chimiothérapie à base de platine, les cycles restants de Tremelimumab AstraZeneca (jusqu'à 5 au total) doivent être administrés pendant la phase post-chimiothérapie à base de platine.

Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée pour le traitement par Tremelimumab AstraZeneca en association avec le durvalumab. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles. (voir Tableau 2).

Les recommandations relatives à la prise en charge des effets indésirables à médiation immunitaire sont décrites dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.4). Se reporter également RCP pour le durvalumab.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 2. Modifications du traitement et recommandations de prise en charge pour Tremelimumab AstraZeneca en association avec le durvalumab

Effets indésirables	Intensité[a]	Modification du traitement	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire[b]
Pneumopathie inflammatoire/pneumopathie interstitielle diffuse à médiation immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement[c]	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement	
Hépatite à médiation immunitaire	ALAT ou ASAT > 3 - ≤ 5 x LSN ou bilirubine totale > 1,5 - ≤ 3 x LSN	Suspendre le traitement[c]	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	ALAT ou ASAT > 5 - ≤ 10 x LSN	Suspendre le durvalumab et arrêter définitivement Tremelimumab AstraZeneca	
	ALAT ou ASAT > 3 x LSN concomitante avec bilirubine totale > 2 x LSN[d]	Arrêter définitivement	
	ALAT ou ASAT > 10 x LSN ou bilirubine totale > 3 x LSN		
Colite ou diarrhée à médiation immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement[c]	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement	
Perforation intestinale	TOUT grade	Arrêter Définitivement	Consulter immédiatement un chirurgien en cas de suspicion de perforation intestinale
Hyperthyroïdie, thyroïdite à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Traitement symptomatique, voir rubrique 4.8

Ce médicament n'est plus autorisé

Effets indésirables	Intensité[a]	Modification du traitement	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire[b]
Hypothyroïdie à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Pas de changement	Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué
Insuffisance surrénalienne ou hypophysite/hypopituitarisme à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie et d'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué
Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Pas de changement	Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué
Néphrite à médiation immunitaire	Grade 2 avec créatininémie > 1,5 - 3 x (LSN ou valeur initiale)	Suspendre le traitement[c]	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec créatininémie > 3 x valeur initiale ou > 3 - 6 x LSN ; grade 4 avec créatininémie > 6 x LSN	Arrêter définitivement	
Eruption cutanée ou dermatite (y compris pemphigoïde) à médiation immunitaire	Grade 2 pendant > 1 semaine	Suspendre le traitement[c]	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3		
	Grade 4	Arrêter définitivement	
Myocardite à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement	Débuter le traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie[e]
Myosite/polymyosite à médiation immunitaire	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement[c,f]	Débuter le traitement par 1 à

Ce médicament n'est plus autorisé

Effets indésirables	Intensité[a]	Modification du traitement	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire[b]
	Grade 4	Arrêterdéfinitivement	2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre ou ralentir la vitesse de perfusion	Une prémédication est à envisager pour la prophylaxie de réactions ultérieures à la perfusion
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement	Prendre en charge les réactions sévères liées à la perfusion conformément à la pratique de l'établissement et aux recommandations de pratique clinique et/ou des sociétés savantes en vigueur
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	
Myasthénie grave à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Encéphalite à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Autres effets indésirables à médiation immunitaire[h]	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement[c]	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4	Arrêter définitivement	

Ce médicament n'est plus autorisé

Effets indésirables	Intensité[a]	Modification du traitement	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire[b]
Effets indésirables non à médiation immunitaire	Grade 2 et 3	Suspendre le traitement jusqu'à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale	
	Grade 4	Arrêter définitivement[h]	

[a] Critères communs de terminologie pour les événements indésirables , version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale ;VI : valeur initiale

[b] Lorsqu'une amélioration à un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. Il conviendra d'envisager d'augmenter la dose de corticoïdes et/ou d'utiliser des immunosuppresseurs systémiques supplémentaires en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration.

[c] Après suspension, le traitement par Tremelimumab AstraZeneca et/ou durvalumab peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le cas échéant, le traitement par Tremelimumab AstraZeneca et durvalumab doit être définitivement arrêté en cas d'effets indésirables de grade 3 récurrents,.

[d] Pour les patients ayant une autre cause, suivre les recommandations pour les augmentations de l'AST ou de l'ALT sans élévation simultanée de la bilirubine.

[e] En l'absence d'amélioration dans les 2 à 3 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous thérapie additionnelle immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (grade < 1), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois.

[f] Arrêter définitivement le traitement par Tremelimumab AstraZeneca et durvalumab si l'effet indésirable ne revient pas à un grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire.

[g] Notamment thrombopénie immunitaire et pancréatite.

[h] Sauf en cas d'anomalies biologiques de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basée sur les signes/symptômes cliniques associés et le jugement clinique.

En ce qui concerne les effets indésirables à médiation immunitaire suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres étiologies.

<u>*Populations particulières*</u>

Population pédiatrique
L'efficacité et la sécurité de Tremelimumab AstraZeneca chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujet âgé
Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2). Les données disponibles chez les patients de 75 ans ou plus sont limitées.

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique de Tremelimumab AstraZeneca n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.
Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont insuffisantes pour formuler des recommandations posologiques (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du trémélimumab, aucune adaptation posologique de Tremelimumab AstraZeneca n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique en raison de l'absence de différence d'exposition attendue (voir rubrique 5.2).

Ce médicament n'est plus autorisé

Mode d'administration

Tremelimumab AstraZeneca est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse après dilution, sur une durée de 1 heure.

Lorsque Tremelimumab AstraZeneca est administré en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine, Tremelimumab AstraZeneca est administré en premier, puis le durvalumab et enfin la chimiothérapie à base de platine le même jour.

Lorsqu'une cinquième dose de Tremelimumab AstraZeneca est administrée en association avec le durvalumab et un traitement d'entretien par pémétrexed à la semaine 16, Tremelimumab AstraZeneca est administré en premier, puis le durvalumab et enfin le traitement d'entretien par pémétrexed le même jour.

Tremelimumab AstraZeneca, le durvalumab et la chimiothérapie à base de platine sont administrés sous forme de perfusions intraveineuses distinctes. Tremelimumab AstraZeneca et le durvalumab sont administrés chacun sur une durée de 1 heure. Pour la chimiothérapie à base de platine, voir le Résumé des caractéristiques (RCP) du produit pour plus d'informations concernant son administration. Pour le traitement d'entretien par pémétrexed, voir le Résumé des caractéristiques (RCP) du produit pour plus d'informations concernant son administration. Il convient d'utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts à chaque perfusion.

Durant le cycle 1, la perfusion de Tremelimumab AstraZeneca doit être suivie de la perfusion de durvalumab qui doit débuter environ 1 heure (2 heures maximum) après la fin de la perfusion de Tremelimumab AstraZeneca. La perfusion de chimiothérapie à base de platine doit débuter environ 1 heure (2 heures maximum) après la fin de la perfusion de durvalumab. En l'absence de problèmes cliniquement significatifs au cours du cycle 1, les cycles suivants de durvalumab peuvent, à la discrétion du médecin, être administrés immédiatement après Tremelimumab AstraZeneca et la durée qui sépare la fin de la perfusion de durvalumab et le début de la chimiothérapie peut être réduite à 30 minutes.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Des cas de pneumopathie inflammatoire ou de pneumopathie interstitielle diffuse à médiation immunitaire, définis comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de pneumopathie inflammatoire. Les suspicions de pneumopathie inflammatoire doivent être confirmées par imagerie radiographique pour exclure les autres étiologies infectieuses ou liées à la maladie, et prises en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Ce médicament n'est plus autorisé

Hépatite à médiation immunitaire

Des cas d'hépatite à médiation immunitaire, définis comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés par un bilan hépatique pour déceler d'éventuelles anomalies, avant et périodiquement pendant le traitement par trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie, et tel qu'indiqué en fonction de l'évaluation clinique. L'hépatite à médiation immunitaire doit être prise en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Colite à médiation immunitaire

Des cas de colite ou de diarrhée à médiation immunitaire, définis comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Des cas de perforation intestinale et de perforation du gros intestin ont été rapportés chez des patients recevant Ttrémélimumab en association avec le durvalumab. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de colite/diarrhée et de perforation intestinale et pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite à médiation immunitaire

Des cas d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie et de thyroïdite à médiation immunitaire sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie, et une hypothyroïdie peut suivre une hyperthyroïdie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés par des tests de la fonction thyroïdienne pour déceler d'éventuelles anomalies, avant et périodiquement pendant le traitement et tel qu'indiqué en fonction de l'évaluation clinique. L'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie et la thyroïdite à médiation immunitaire doivent être prises en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire

Des cas d'insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques d'insuffisance surrénalienne. En cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique, les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire

Des cas de diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire, qui peuvent se présenter dans un premier temps sous la forme d'une acidocétose diabétique, pouvant être d'issue fatale si elle n'est pas détectée à temps, sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques de diabète sucré de type 1. En cas de diabète sucré de type 1 symptomatique, les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Hypophysite/hypopituitarisme à médiation immunitaire

Des cas d'hypophysite ou d'hypopituitarisme à médiation immunitaire sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques d'hypophysite ou d'hypopituitarisme. En cas d'hypophysite ou d'hypopituitarisme symptomatique, les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Ce médicament n'est plus autorisé

Néphrite à médiation immunitaire

Des cas de néphrite à médiation immunitaire, définis comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés par une évaluation de la fonction rénale pour déceler d'éventuelles anomalies, avant et périodiquement pendant le traitement et pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Eruption cutanée à médiation immunitaire

Des cas d'éruption cutanée ou de dermatites (y compris de pemphigoïde) à médiation immunitaire, définis comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Des évènements de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de PD-1. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes d'éruption cutanée ou de dermatite et pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Myocardite à médiation immunitaire

Des cas de myocardite à médiation immunitaire, pouvant être fatals, sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de myocardite à médiation immunitaire et pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Pancréatite à médiation immunitaire

Une pancréatite à médiation immunitaire, est survenue chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tous signes et symptômes de pancréatite à médiation immanitaire et pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

Compte tenu du mécanisme d'action de trémélimumab en association avec le durvalumab, d'autres effets indésirables à médiation immunitaire éventuels peuvent survenir. Les effets indésirables à médiation immunitaire suivants ont été observés chez des patients traités par trémélimumab en association avec le durvalumab : myasthénie grave, myosite, polymyosite, méningite, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, thrombopénie immunitaire et cystite non infectieuse. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes et pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Réactions liées à la perfusion

Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de réactions liées à la perfusion. Des cas de réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportés chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les réactions liées à la perfusion doivent être prises en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Ce médicament n'est plus autorisé

Mises en garde spéciales spécifiques à l'indication

CBNPC métastatique

Les données disponibles chez les patients âgés (≥ 75 ans) traités par trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie (voir rubrique 5.1) sont limitées. Une évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel de ce schéma thérapeutique sur une base individuelle est recommandée.

Patients exclus des études cliniques

Les patients présentant les conditions suivantes ont été exclus des études cliniques : maladie auto-immune active ou précédemment documentée ; métastases cérébrales actives et/ou non traitées ; antécédent d'immunodéficience ; administration d'immunosuppresseurs systémiques dans les 14 jours précédant le début du traitement par trémélimumab ou durvalumab, à l'exception d'une dose physiologique de corticoïdes systémiques (≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) ; maladie intercurrente non contrôlée ; tuberculose active ou hépatite B ou C ou infection par le VIH ou patients devant recevoir un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant ou suivant le début du traitement par trémélimumab ou durvalumab. En l'absence de données, le trémélimumab doit être utilisé avec prudence chez ces populations après une évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel sur une base individuelle.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation de corticoïdes systémiques ou d'immunosuppresseurs avant de débuter le trémélimumab, à l'exception d'une dose physiologique de corticoïdes systémiques (≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent), n'est pas recommandée en raison de son interférence possible avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité du trémélimumab. Néanmoins, le traitement par corticoïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peut être utilisé après avoir débuté le trémélimumab pour traiter des effets indésirables à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4).

Aucune étude pharmacocinétique (PK) d'interaction médicamenteuse formelle n'a été menée avec le trémélimumab. Les voies d'élimination principales du trémélimumab étant le catabolisme des protéines via le système réticuloendothélial ou l'élimination liée à la cible, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue. L'étude POSEIDON a évalué les interactions médicamenteuses PK entre le trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine. Elle n'a révélé aucune interaction PK cliniquement significative entre le trémélimumab, le durvalumab, le nab-paclitaxel, la gemcitabine, le pémétrexed, le carboplatine ou le cisplatine en traitement concomitant.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par trémélimumab et pendant au moins 3 mois après la dernière dose de trémélimumab.

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation du trémélimumab chez la femme enceinte. Compte tenu de son mécanisme d'action, le trémélimumab peut potentiellement impacter l'évolution de la grossesse et provoquer une toxicité fœtale lors d'une administration à une femme enceinte. Dans les études de

Ce médicament n'est plus autorisé

reproduction chez l'animal, l'administration du trémélimumab à des singes cynomolgus femelles gestantes pendant l'organogenèse n'a pas été associée à une toxicité maternelle ni à des effets sur le maintien de la gestation ou sur le développement embryofœtal (voir rubrique 5.3). Il est connu que l'IgG2 humaine traverse la barrière placentaire. Le trémélimumab n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière dose.

Allaitement

Il n'existe pas d'information concernant la présence de trémélimumab dans le lait maternel, l'absorption et ses effets sur l'enfant allaité ou les effets sur la production de lait. L'IgG2 humaine est excrétée dans le lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables liés au trémélimumab chez les enfants allaités, il est conseillé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée sur les effets potentiels du trémélimumab sur la fertilité des humains ou des animaux. Cependant, une infiltration de cellules mononucléaires dans la prostate et l'utérus a été observée dans les études de toxicité à doses répétées (voir section 5.3). La pertinence clinique de ces résultats pour la fertilité est inconnue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le trémélimumab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La tolérance de trémélimumab administré en association avec le durvalumab et une chimiothérapie repose sur les données obtenues chez 330 patients présentant un CBNPC métastatique. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) observés étaient les suivants : anémie (49,7%), nausées (41,5%), neutropénie (41,2%), fatigue (36,1%), éruption cutanée (25,8 %), thrombopénie (24,5%) et diarrhée (21,5 %). Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (> 2 %) étaient les suivants : neutropénie (23,9%), anémie (20,6%), pneumonie (9,4 %), thrombopénie (8,2%), leucopénie (5,5%), fatigue (5,2%), lipase augmentée (3,9 %), amylase augmentée (3,6 %), neutropénie fébrile (2,4%), colite (2,1 %) et aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (2,1 %)

Le trémélimumab a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 4,5 % des patients. Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquents étaient les suivants : pneumonie (1,2 %) et colite (0,9 %).

Le trémélimumab a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 40,6 % des patients. Les effets indésirables ayant conduit à l'interruption du traitement les plus fréquents étaient les suivants : neutropénie (13,6 %), thrombopénie (5,8 %), leucopénie (4,5 %), diarrhée (3,0 %), pneumonie (2,7%), aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (2,4%), fatigue (2,4%), lipase augmentée (2,4 %), colite (2,1 %), hépatite (2,1 %) et éruption cutanée (2,1 %).

Liste tabulée des effets indésirables
Le Tableau 3, sauf indication contraire, liste l'incidence des effets indésirables survenus chez les patients traités par trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine dans l'étude POSEIDON, dans laquelle 330 patients ont reçu le trémélimumab. Les patients ont été exposés au trémélimumab pendant une médiane de 20 semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3. Effets indésirables survenus chez les patients traités par trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine

	Trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine		
Effet indésirable	**Tout grade (%)**		**Grade 3-4 (%)**
Infections et infestations			
Infections des voies aériennes supérieures[a]	Très fréquent	15,5	0,6
Pneumonie[b]	Très fréquent	14,8	7,3
Grippe	Fréquent	3,3	0
Candidose orale	Fréquent	2,4	0,3
Infections dentaires et des tissus mous buccaux[c]	Peu fréquent	0,6	0,3
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie[d]	Très fréquent	49,7	20,6
Neutropénie[d,e]	Très fréquent	41,2	23,9
Thrombopénie[d,f]	Très fréquent	24,5	8,2
Leucopénie[d,g]	Très fréquent	19,4	5,5
Neutropénie fébrile[d]	Fréquent	3,0	2,1
Pancytopénie[d]	Fréquent	1,8	0,6
Thrombopénie immunitaire	Peu fréquent	0,3	0
Affections endocriniennes			
Hypothyroïdie[h]	Très fréquent	13,3	0
Hyperthyroïdie[i]	Fréquent	6,7	0
Insuffisance surrénalienne	Fréquent	2,1	0,6
Hypopituitarisme/hypophysite	Fréquent	1,5	0,3
Thyroïdite[j]	Fréquent	1,2	0
Diabète insipide	Peu fréquent	0,3	0,3
Diabète sucré de type 1	Peu fréquent	0,3	0,3
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Appétit diminué[d]	Très fréquent	28,2	1,5
Affections du système nerveux			
Encéphalite[k]	Peu fréquent	0,6	0,6
Myasthénie grave[l]	Fréquence indéterminée		
Syndrome de Guillain-Barré[l]	Fréquence indéterminée		
Méningite[l]	Fréquence indéterminée		
Affections cardiaques			
Myocardite[m]	Peu fréquent	0,3	0

Ce médicament n'est plus autorisé

	Trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine		
Effet indésirable	**Tout grade (%)**		**Grade 3-4 (%)**
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux/toux productive	Très fréquent	12,1	0
Pneumopathie inflammatoire[n]	Fréquent	4,2	1,2
Dysphonie	Fréquent	2,4	0
Pneumopathie interstitielle diffuse	Peu fréquent	0,6	0
Affections gastro-intestinales			
Nausées[d]	Très fréquent	41,5	1,8
Diarrhées	Très fréquent	21,5	1,5
Constipation[d]	Très fréquent	19,1	0
Vomissements[d]	Très fréquent	18,2	1,2
Stomatite[d,o]	Fréquent	9,7	0
Amylase augmentée[l]	Fréquent	8,5	3,6
Douleur abdominale[p]	Fréquent	7,3	0
Lipase augmentée[l]	Fréquent	6,4	3,9
Colite[q]	Fréquent	5,5	2,1
Pancréatite[r]	Fréquent	2,1	0,3
Perforation intestinale[l]	Fréquence indéterminée		
Perforation du gros intestin[l]	Fréquence indéterminée		
Affections hépatobiliaires			
Aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée[s]	Très fréquent	17,6	2,1
Hépatite[t]	Fréquent	3,9	0,9
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Alopécie[d]	Très fréquent	10,0	0
Eruption cutanée[u]	Très fréquent	26,1	1,5
Prurit	Très fréquent	10,9	0
Dermatite	Peu fréquent	0,6	0
Sueurs nocturnes	Peu fréquent	0,6	0
Pemphigoïde	Peu fréquent	0,3	0,3
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	Très fréquent	12.4	0.3
Myalgie	Fréquent	4,2	0
Myosite	Peu fréquent	0,3	0,3
Polymyosite	Peu fréquent	0,3	0,3
Affections du rein et des voies urinaires			
Créatinine sanguine augmentée	Fréquent	6,4	0,3
Dysurie	Fréquent	1,5	0
Néphrite	Peu fréquent	0,6	0
Cystite non infectieuse	Peu fréquent	0,3	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue[d]	Très fréquent	36,1	5,2
Fièvre	Très fréquent	16,1	0
Œdème périphérique[q]	Fréquent	8,5	0

Ce médicament n'est plus autorisé

	Trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine		
Effet indésirable	**Tout grade (%)**		**Grade 3-4 (%)**
Lésions, intoxications et complications d'interventions			
Réaction liée à la perfusion[r]	Fréquent	3,9	0,3

[a] Inclut laryngite, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies aériennes supérieures.
[b] Inclut pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie et pneumonie bactérienne.
[c] Inclut abcès dentaire et infection dentaire.
[d] Ne s'applique qu'aux effets indésirables de la chimiothérapie dans l'étude Poseidon.
[e] Inclut neutropénie et baisse du taux de neutrophiles
[f] Inclut numération plaquettaire diminuée et thrombopénie.
[g] Inclut leucopénie et globules blancs diminués.
[h] Inclut TSH sanguine augmentée et hypothyroïdie
[i] Inclut TSH sanguine diminuée et hyperthyroïdie.
[j] Inclut thyroïdite auto-immune et thyroïdite.
[k] Inclut encéphalite et encéphalite auto-immune.
[l] Cet effet indésirable n'a pas été observé dans l'étude POSEIDON mais a été rapporté chez des patients traités par durvalumab ou trémélimumab+durvalumab dans des études cliniques en dehors de la population de POSEIDON.
[m] Inclut myocardite auto-immune.
[n] Inclut pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire et pneumopathie inflammatoire.
[o] Inclut stomatite et inflammation des muqueuses
[p] Inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc.
[q] Inclut colite, entérite et entérocolite.
[r] Inclut pancréatite auto-immune et pancréatite.
[s] Inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzyme hépatique augmentée et transaminases augmentées.
[t] Inclut hépatite auto-immune, hépatite, hépatite aiguë, hépatotoxicité et hépatite à médiation immunitaire.
[u] Inclut eczéma, érythème, éruption cutanée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse et éruption cutanée pustuleuse.
[v] Inclut œdème périphérique et gonflement périphérique.
[w] Inclut réaction liée à la perfusion et urticaire.

<u>Description d'effets indésirables particuliers</u>

Le trémélimumab est associé à des effets indésirables à médiation immunitaire. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'un traitement médical approprié ou l'arrêt du trémélimumab. Les données relatives aux effets indésirables à médiation immunitaire suivants sont basées sur 2 280 patients ayant reçu du trémélimumab à raison de 75 mg toutes les 4 semaines ou de 1 mg/kg toutes les 4 semaines en association avec le durvalumab à raison de 1 500 mg toutes les 4 semaines, de 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou de 10 mg/kg toutes les 2 semaines. Des détails sur les effets indésirables significatifs de trémélimumab administré en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes ont été observées comparativement à trémélimumab en association avec le durvalumab. Les recommandations relatives à la prise en charge de ces effets indésirables sont décrites à la rubrique 4.4.

<u>Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire</u>

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab, une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire est survenue chez 86 (3,8 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 30 (1,3 %) patients, un événement de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient et un événement de grade 5 (fatal) chez 7 (0,3 %) patients. Le délai médian de survenue était de 57 jours

Ce médicament n'est plus autorisé

(min-max : 8-912 jours). Tous lespatients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 79 patients sur 86 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Sept patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 39 patients. Une résolution a eu lieu chez 51 patients.

Hépatite à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab, une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 80 (3,5 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 48 (2,1 %) patients, un événement de grade 4 chez 8 (0,4 %) patients et un événement de grade 5 (fatal) chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue était de 36 jours (min-max : 1-533 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 68 patients sur 80 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Huit patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 27 patients. Une résolution a eu lieu chez 47 patients.

Colite à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab, une colite ou une diarrhée à médiation immunitaire est survenue chez 167 (7,3 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 76 (3,3 %) patients et un événement de grade 4 chez 3 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue était de 57 jours (min-max : 3-906 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 151 patients sur 167 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Vingt-deuxpatients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 54 patients. Une résolution a eu lieu chez 141 patients.

Des cas de perforation intestinale et de perforation du gros intestin ont été rapportés peu fréquemment chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Hypothyroïdie à médiation immunitaire
Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab, une hypothyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 209 (9,2 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 6 (0,3 %) patients. Le délai médian de survenue était de 85 jours (min-max : 1-624 jours). Treize patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 8 patients sur 13 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 3 patients. Une résolution a eu lieu chez 52 patients. L'hypothyroïdie à médiation immunitaire était précédée d'une hyperthyroïdie à médiation immunitaire chez 25 patients ou d'une thyroïdite à médiation immunitaire chez 2 patients.

Hyperthyroïdie à médiation immunitaire
Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab, une hyperthyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 62 (2,7 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Le délai médian de survenue était de 33 jours (min-max : 4-176 jours). Dix-huit patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 11 patients sur 18 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Cinquante-trois patients ont eu besoin d'un autre traitement (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bêta-bloquant). Un patient a arrêté le traitement en raison d'une hyperthyroïdie. Une résolution a eu lieu chez 47 patients.

Thyroïdite à médiation immunitaire
Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab, une thyroïdite à médiation immunitaire est survenue chez 15 (0,6 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue était de 57 jours (min-max : 22-

Ce médicament n'est plus autorisé

141 jours). Cinq patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 2 patients sur 5 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Treize patients ont eu besoin d'un autre traitement, notamment une hormonothérapie substitutive, du thiamazole, du carbimazole, du propylthiouracile, du perchlorate, un inhibiteur calcique ou un bêta-bloquant. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une thyroïdite à médiation immunitaire. Une résolution a eu lieu chez 5 patients.

Insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire
Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab, une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire est survenue chez 33 (1,4 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 16 (0,7 %) patients et un événement de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue était de 105 jours (min-max : 20-428 jours). Trente-deuxpatients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 10 patients sur 32 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 1 patient. Une résolution a eu lieu chez 11 patients.

Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire
Dans la base de données de tolérance combinée de tremelimumab AstraZeneca en association avec le durvalumab, un diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire est survenu chez 6 (0,3 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient et un événement de grade 4 chez 2 (< 0,1%) patients. Le délai médian de survenue était de 58 jours (min-max : 7-220 jours). Tous les patients ont eu besoin d'insuline. Le traitement a été arrêté chez 1 patient. Une résolution a eu lieu chez 1 patient.

Hypophysite/hypopituitarisme à médiation immunitaire
Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab, une hypophysite/un hypopituitarisme à médiation immunitaire est survenu(e) chez 16 (0,7 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 8 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue de ces événements était de 123 jours (min-max : 63-388 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 8 patients sur 16 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Quatre patients ont également eu besoin d'un traitement endocrinien. Le traitement a été arrêté chez 2 patients. Une résolution a eu lieu chez 7 patients.

Néphrite à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab, une néphrite à médiation immunitaire est survenue chez 9 (0,4%) patients, dont un évènement de grade 3 chez 1 (< 0,1%) patient. Le délai médian de survenue était de 79 jours (min-max : 39-183 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 7 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 3 patients. Une résolution a eu lieu chez 5 patients.

Eruption cutanée à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab, une éruption cutanée ou une dermatite (y compris une pemphigoïde) à médiation immunitaire est survenue chez 112 (4,9 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 17 (0,7 %) patients. Le délai médian de survenue était de 35 jours (min-max : 1-778 jours). Tous les patients ont reçu des croticoïdes systémiques, et 57 patients sur 112 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez10 patients. Une résolution a eu lieu chez 65 patients.

Réactions liées à la perfusion

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 45 (2,0 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été observé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Anomalies biologiques

Chez les patients traités par trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur initiale vers une anomalie biologique de grade 3 ou 4 était de : 6,2 % pour l'alanine aminotransférase augmentée, 5,2 % pour l'aspartate aminotransférase augmentée, 4,0 % pour la créatinine sanguine augmentée, 9,4 % pour l'amylase augmentée et 13,6 % pour la lipase augmentée. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur initiale ≤ LSN vers une valeur > LSN était de 24,8 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur initiale ≥ LIN vers une valeur < LIN était de 32,9 %.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. L'immunogénicité du trémélimumab repose sur les données poolées obtenues chez 1 337 patients traités par 75 mg ou 1 mg/kg de trémélimumab et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament (*anti-drug antibodies*, ADA) était évaluable. Cent-quarante-trois patients (10,7 %) ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Des anticorps neutralisants dirigés contre le trémélimumab ont été détectés chez 8,9 % (119/1 337) des patients. La présence d'ADA n'a pas eu d'impact sur la pharmacocinétique du trémélimumab, et il n'y a pas eu d'effet apparent sur la sécurité.

Dans l'étude POSEIDON, sur les 278 patients traités par 75 mg de trémélimumab en association avec 1 500 mg de durvalumab toutes les 3 semaines et une chimiothérapie à base de platine et chez qui la présence d'ADA était évaluable, 38 (13,7 %) patients ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Des anticorps neutralisants dirigés contre le trémélimumab ont été détectés chez 11,2 % (31/278) des patients. La présence d'ADA n'a pas eu d'effet apparent sur la pharmacocinétique ou la sécurité.

Sujet âgé

Dans l'étude POSEIDON menée chez des patients traités par trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine, certaines différences de sécurité ont été rapportées entre les patients âgés (≥ 65 ans) et des patients plus jeunes. Les données de sécurité des patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées à un total de 74 patients. Il a été observé une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves et d'interruption de traitement de l'étude en raison d'effets indésirables chez 35 patients âgés de 75 ans ou plus, traités par trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine (45,7 % et 28,6 %, respectivement) par rapport aux 39 patients âgés de 75 ans ou plus ayant reçu uniquement une chimiothérapie à base de platine (35,9 % et 20,5 %, respectivement).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'information sur le surdosage avec le trémélimumab. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler tous signes ou symptômes d'effets indésirables, et un traitement symptomatique adapté doit être mis en place immédiatement.

Ce médicament n'est plus autorisé

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-medicament.
Code ATC : L01FX20

Mécanisme d'action

L'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) est principalement exprimé à la surface des lymphocytes T. L'interaction de CTLA-4 avec ses ligands, CD80 et CD86, limite l'activation des lymphocytes T effecteurs par un certain nombre de mécanismes potentiels, mais principalement en limitant la signalisation de costimulation via CD28.

Le trémélimumab est un anticorps IgG2 entièrement humain sélectif, qui bloque les interactions entre CTLA-4 et à la fois CD80 et CD86, augmentant ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T, ce qui entraîne une augmentation de la diversité des lymphocytes T et de l'activité antitumorale.

L'association du trémélimumab, un inhibiteur de CTLA-4 et du durvalumab, un inhibiteur de PD-L1, entraîne une amélioration des réponses antitumorales dans le cancer du poumon non à petites cellules métastatique. Dans des modèles de tumeurs syngéniques, le blocage de PDL1 et de CTLA-4 a entrainé une activité antitumorale acrue.

Efficacité et sécurité cliniques

CBNPC – étude POSEIDON

POSEIDON était une étude visant à évaluer l'efficacité du durvalumab avec ou sans Tremelimumab AstraZeneca en association avec une chimiothérapie à base de platine. POSEIDON était une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, conduite chez 1 013 patients atteints d'un CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) ou de *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*). Les patients atteints d'un CBNPC métastatique documenté histologiquement ou cytologiquement étaient éligibles pour l'inclusion. Les patients n'avaient jamais reçu de chimiothérapie ni aucun autre traitement systémique pour leur CBNPC métastatique. Avant la randomisation, le statut tumoral PD-L1 des patients avait été confirmé au moyen du test Ventana PD-L1 (SP263). Les patients présentaient un indice de performance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)/l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1 à l'inclusion.

L'étude a exclu les patients présentant les conditions suivantes : maladie auto-immune active ou précédemment documentée ; métastases cérébrales actives et/ou non traitées ; antécédentd'immunodéficience ; administration d'immunosuppresseurs systémiques dans les 14 jours précédant le début du traitement par Tremelimumab AstraZeneca ou durvalumab, à l'exception d'une dose physiologique de corticoïdes systémiques ; tuberculose active ou hépatite B ou C ou infection par le VIH ; ou patients devant recevoir un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant ou suivant le début du traitement par Tremelimumab AstraZeneca et/ou durvalumab (voir rubrique 4.4).

La randomisation a été stratifiée selon l'expression de PD-L1 des cellules tumorales (*tumour cells*, TC) (TC ≥ 50 % *vs* TC < 50 %), le stade de la maladie (stade IVA *vs* stade IVB, d'après la 8e édition de la classification de l'*American Joint Committee on Cancer*) et l'histologie (non épidermoïde *vs* épidermoïde).
Les patients ont été randomisés selon un ratio 1/1/1 pour recevoir :

- Bras 1 : 75 mg de Tremelimumab AstraZeneca en association avec 1 500 mg de durvalumab et une chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis 1 500 mg de durvalumab toutes les 4 semaines en monothérapie. Une cinquième dose de 75 mg de

Ce medicament n'est plus autorisé

Tremelimumab AstraZeneca a été administrée à la semaine 16 en même temps que la dose 6 de durvalumab.

- Bras 2 : 1 500 mg de durvalumab et une chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis 1 500 mg de durvalumab toutes les 4 semaines en monothérapie.
- Bras 3 : Chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Les patients étaient autorisés à recevoir 2 cycles supplémentaires (un total de 6 cycles après la randomisation), selon l'indication clinique et à la discrétion de l'investigateur.

Les patients ont reçu l'un des protocoles de chimiothérapie à base de platine suivants :

- CBNPC non épidermoïde
  - Pémétrexed 500 mg/m² en association avec carboplatine ASC 5-6 ou cisplatine 75 mg/m² toutes les 3 semaines. Sauf contre-indication soulevée par l'investigateur, un traitement d'entretien par pémétrexed pouvait être administré.
- CBNPC épidermoïde
  - Gemcitabine 1 000 ou 1 250 mg/m² les jours 1 et 8 en association avec cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine ASC 5-6 le jour 1 toutes les 3 semaines.
- CBNPC non épidermoïde ou épidermoïde
  - Nab-paclitaxel 100 mg/m² les jours 1, 8 et 15 en association avec carboplatine ASC 5-6 le jour 1 toutes les 3 semaines.

Tremelimumab AstraZeneca a été administré à raison de 5 doses au maximum, sauf en cas de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable. Le durvalumab et le traitement d'entretien par pémétrexed selon l'histologie (le cas échéant) étaient poursuivis jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Des évaluations tumorales ont été réalisées à la semaine 6 et à la semaine 12 à partir de la date de randomisation, puis toutes les 8 semaines jusqu'à progression objective confirmée de la maladie. Des évaluations de la survie ont été réalisées tous les 2 mois après l'arrêt du traitement.

Les deux critères d'évaluation principaux de l'étude étaient la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) sous durvalumab + chimiothérapie à base de platine (Bras 2) *vs* chimiothérapie à base de platine seule (Bras 3). Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'étude étaient la SSP et la SG sous Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chimiothérapie à base de platine (Bras 1) et chimiothérapie à base de platine seule (Bras 3). Les critères d'évaluation secondaires étaient notamment le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DdR). La SSP, le TRO et la DdR ont été évalués sur la base d'une revue centralisée indépendante en aveugle (*Blinded Independent Central Review*, BICR) d'après les critères RECIST v1.1.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras de l'étude. Les données démographiques de l'ensemble de la population de l'étude à l'inclusion étaient les suivantes : sexe masculin (76,0 %), âge ≥ 65 ans (47,1 %), âge ≥ 75 ans (11,3 %), âge médian 64 ans (min-max : 27-87 ans), Caucasiens (55,9 %), Asiatiques (34,6 %), Noirs ou Afro-américains (2,0 %), autre (7,6 %), non Hispaniques ou latino–américains (84,2 %), fumeurs actifs ou anciens fumeurs (78,0 %), PS 0 OMS/ECOG (33,4 %), PS 1 OMS/ECOG (66,5 %). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : stade IVA (50,0 %), stade IVB (49,6 %), sous-groupes histologiques épidermoïde (36,9 %), non épidermoïde (62,9 %), métastases cérébrales (10,5 %) expression de PD-L1 TC ≥ 50 % (28,8 %), expression de PD-L1 TC < 50 % (71,1 %).

L'étude a montré une amélioration statistiquement significative de la SG avec l'association Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chimiothérapie à base de platine (Bras 1) *vs* la chimiothérapie à base de platine seule (Bras 3). L'association Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chimiothérapie à base de platine a montré une amélioration statistiquement significative de la SSP *vs* la chimiothérapie à base de platine seule. Les résultats sont résumés ci-dessous.

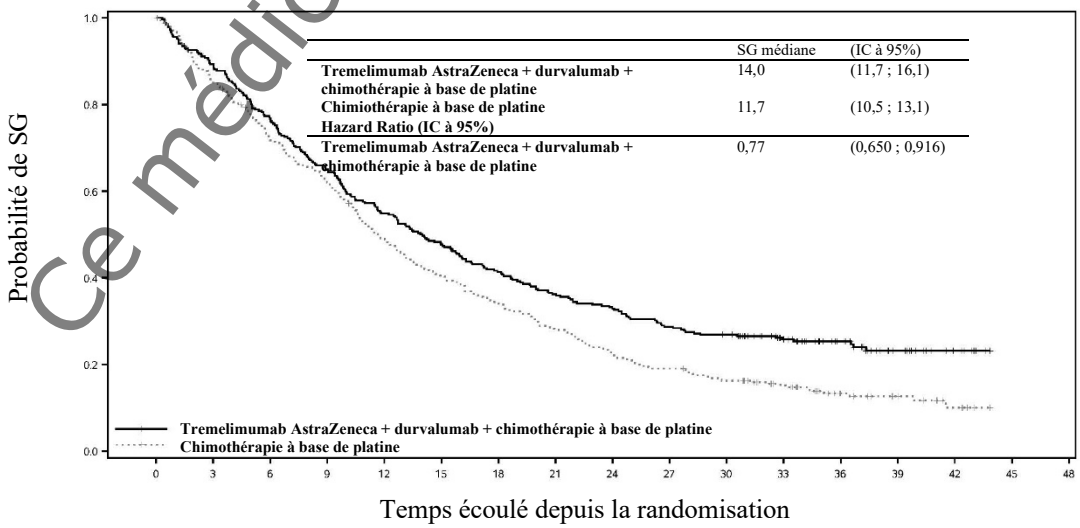
Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'étude POSEIDON

	Bras 1 : Tremelimumab AstraZeneca+durvalumab+chimiothérapie à base de platine (n = 338)	**Bras 3 : Chimiothérapie à base de platine (n = 337)**
SG[a]		
Nombre de décès (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)	14,0 (11,7 ; 16,1)	11,7 (10,5 ; 13,1)
HR (IC à 95 %)[b]	0,77 (0,650 ; 0,916)	
Valeur de p[c]	0,00304	
SSP[a]		
Nombre d'événements (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	6,2 (5,0 ; 6,5)	4,8 (4,6 ; 5,8)
HR (IC à 95 %)[b]	0,72 (0,600 ; 0,860)	
Valeur de p[c]	0,00031	
TRO n (%)[d,e]	130 (38,8)	81 (24,4)
Réponse complète n (%)	2 (0,6)	0
Réponse partielle n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DdR médiane (mois) (IC à 95 %)[d,e]	9,5 (7,2 ; NA)	5,1 (4,4 ; 6,0)

[a] Analyse de la SSP au moment de la clôture des données le 24 juillet 2019 (suivi médian de 10,15 mois). Analyse de la SG au moment de la clôture des données, le 12 mars 2021 (suivi médian de 34,86 mois).. Les frontières pour la déclaration de l'efficacité (Bras 1 *vs* Bras 3 : SSP 0,00735, SG 0,00797 ; situation bilatérale) ont été déterminées à l'aide d'une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets qui établit une approximation de la frontière de O'Brien-Fleming. La SSP a été évaluée par une BICR d'après les critères RECIST v1.1.
[b] Les HR sont dérivés à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié selon PD-L1, l'histologie et le stade de la maladie
[c] Valeur de p en situation bilatérale basée sur un test du log-rank stratifié selon PD-L1, l'histologie et le stade de la maladie.
[d] Réponse objective confirmée.
[e] Analyse *post hoc*
NA = non atteint, IC = intervalle de confiance

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la SG



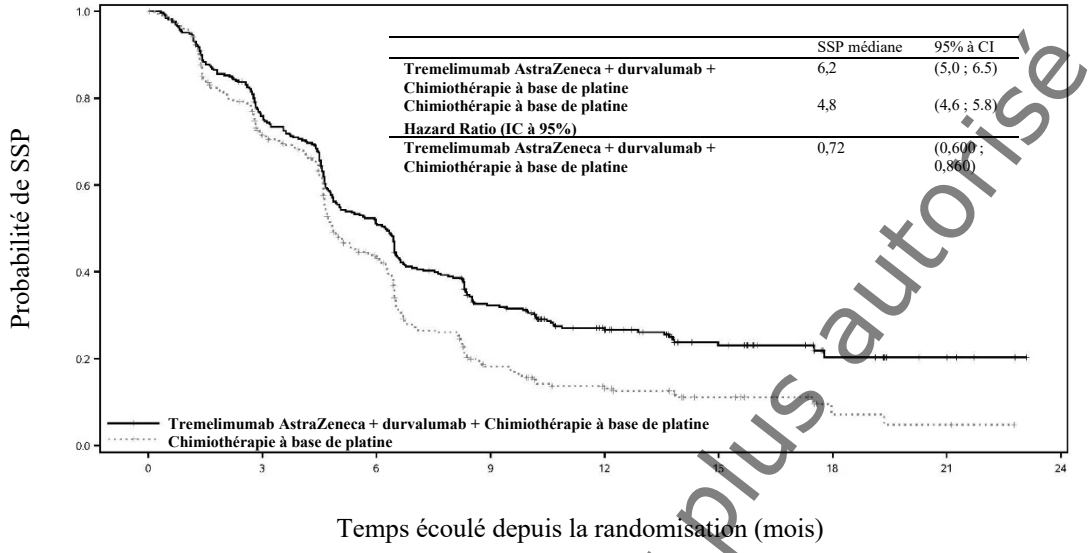
Nombre de patients à risque

Mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45

Ce médicament n'est plus autorisé

Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chimiothérapie à base de platine	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chimiothérapie à base de platine	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP



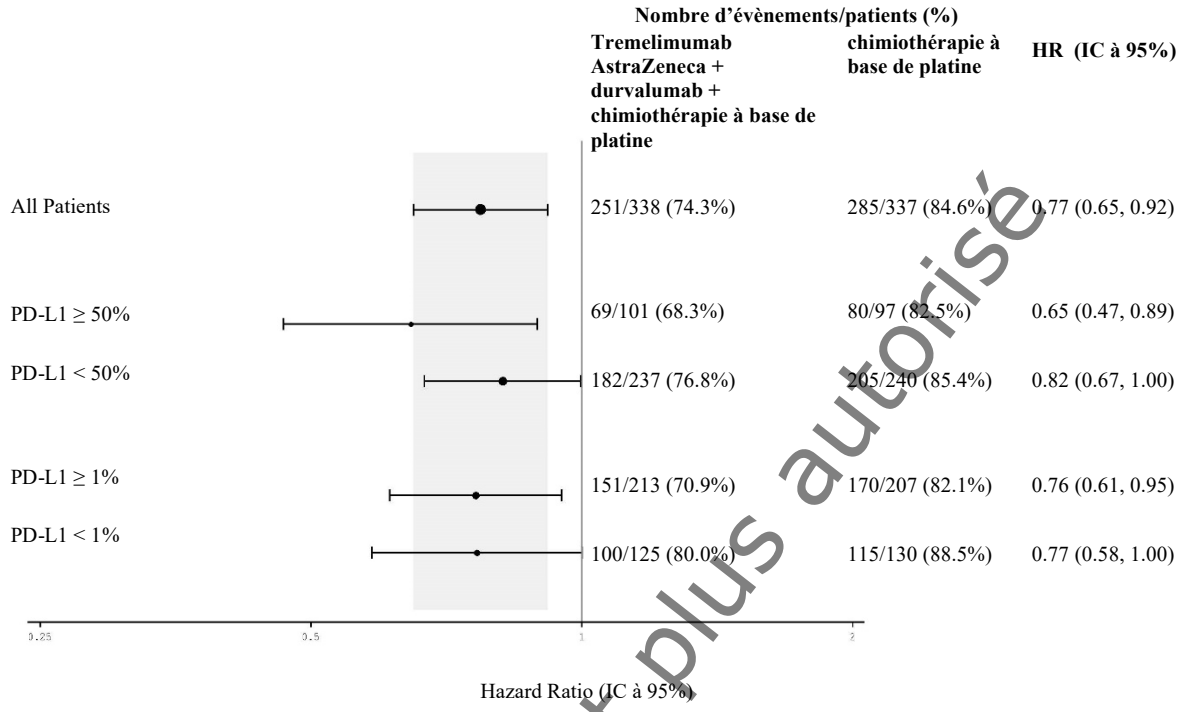
Nombre de patients à risque

Mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chimiothérapie à base de platine	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chimiothérapie à base de platine	337	219	121	43	23	12	3	2	0

La Figure 3 résume les résultats d'efficacité de la SG selon l'expression tumorale de PD-L1 dans les analyses en sous-groupes préspécifiées.

Ce médicament n'est plus autorisé

Figure 3. Forest plot de la SG selon l'expression de PD-L1 pour l'association Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + chimiothérapie à base de platine *vs* la chimiothérapie à base de platine



Ce médicament n'est plus autorisé

Population âgée

Un total de 75 patients âgés de ≥ 75 ans ont été inclus dans les bras Tremelimumab AstraZeneca en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine (n=35) et une chimiothérapie à base de platine seule (n=40) dans l'étude POSEIDON. Un HR exploratoire de 1,05 (IC à 95 % : 0,64, 1,71) pour la SG a été observé pour le Tremelimumab AstraZeneca en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine versus une chimiothérapie à base de platine dans ce sous-groupe d'étude. En raison de la nature exploratoire de cette analyse de sous-groupe, aucune conclusion définitive ne peut être tirée, mais il est recommandé de prendre des précautions lorsque le traitement est envisagé pour des patients âgés.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tremelimumab AstraZeneca dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs malignes (à l'exception des tumeurs du système nerveux central et des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes). Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) du trémélimumab a été évaluée en monothérapie et en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine.

La pharmacocinétique du trémélimumab a été étudiée chez des patients avec des doses allant de 75 mg à 750 mg (ou 10 mg/kg) administrées par voie intraveineuse une fois toutes les 4 ou 12 semaines en monothérapie. L'exposition PK a augmenté proportionnellement à la dose (PK linéaire) aux doses ≥ 75 mg. L'état d'équilibre a été atteint à environ 12 semaines. D'après une analyse PK de population qui a inclus 1 605 patients ayant reçu le trémélimumab en monothérapie ou en association avec le durvalumab avec ou sans chimiothérapie dans l'intervalle de doses ≥ 75 mg (ou 1 mg/kg) toutes les 3 ou 4 semaines, la moyenne géométrique du volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) était de

6,33 litres. La clairance (CL) du trémélimumab a diminué avec le temps en association avec le durvalumab et une chimiothérapie, se traduisant par une moyenne géométrique de la clairance à l'état d'équilibre (CL_{ss}) de 0,309 litre/jour ; la diminution de la CL_{ss} n'a pas été considérée cliniquement pertinente. La moyenne géométrique de la demi-vie terminale était d'environ 14,2 jours. Les voies d'élimination principales du trémélimumab sont le catabolisme des protéines via le système réticuloendothélial ou l'élimination médiée par la cible.

Populations particulières

Âge, genre, origine ethnique

L'âge (22–97 ans), le poids corporel (34-149 kg), le genre, le statut positif aux anticorps anti-médicament (ADA), les taux d'albumine, les taux de LDH, les taux de créatinine, le type de tumeur, l'origine ethnique et l'indice de performance ECOG/OMS n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la PK du trémélimumab.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CLCr] 60 à 89 ml/min) et l'insuffisance rénale modérée (CLCr 30 à 59 ml/min) n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la PK du trémélimumab. L'effet de l'insuffisance rénale sévère (CLCr 15 à 29 ml/min) sur la PK du trémélimumab est inconnu ; la nécessité potentielle d'une adaptation posologique ne peut pas être déterminée. Toutefois, les anticorps monoclonaux IgG n'étant pas éliminés principalement par la voie rénale, une modification de la fonction rénale ne devrait pas influer sur l'exposition au trémélimumab.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ LSN et ASAT > LSN ou bilirubine > 1,0 à 1,5 × LSN avec ou sans élévation d'ASAT) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la PK du trémélimumab. L'effet de l'insuffisance hépatique modérée (bilirubine > 1,5 à 3 x LSN avec ou sans élévation d'ASAT) ou de l'insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3,0 x LSN avec ou sans élévation d'ASAT) sur la PK du trémélimumab est inconnu ; la nécessité potentielle d'une adaptation posologique ne peut pas être déterminée. Toutefois, les anticorps monoclonaux IgG n'étant pas éliminés principalement par la voie hépatique, une modification de la fonction hépatique ne devrait pas influer sur l'exposition au trémélimumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie chez l'animal

Dans l'étude chronique de 6 mois conduite chez le singe cynomolgus, le traitement par trémélimumab a été associé à une incidence dose-dépendante de diarrhées persistantes et d'éruption cutanée, de croûtes et de plaies ouvertes, qui se sont avérées dose-limitantes. Ces signes cliniques ont également été associés à une diminution de l'appétit et du poids corporel ainsi qu'à un gonflement des ganglions lymphatiques périphériques. Les anomalies histopathologiques corrélées aux signes cliniques observés étaient notamment une inflammation chronique réversible du cæcum et du côlon, une infiltration de cellules mononucléaires dans la peau et une hyperplasie dans les tissus lymphoïdes.

Une augmentation dose-dépendante de l'incidence et de la sévérité des infiltrations de cellules mononucléaires avec ou sans inflammation a été observée dans la glande salivaire, le pancréas (cellules acineuses), la thyroïde, la parathyroïde, les glandes surrénales, le cœur, l'œsophage, la langue, la zone hépatique périportale, le muscle squelettique, la prostate, l'utérus, l'hypophyse, l'œil (conjonctive, muscles extra-oculaires) et les plexus choroïdes du cerveau. Aucune dose sans effet toxique observable (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) n'a été mise en évidence dans cette étude avec des animaux traités à la plus faible dose de 5 mg/kg/semaine ayant nécessité un traitement symptomatique. Cette dose a donné une marge de sécurité basée sur l'exposition de 3 par rapport à l'exposition clinique pertinente (en tenant compte de la différence de puissance entre les espèces).

Ce médicament n'est plus autorisé

Carcinogénicité et mutagénicité

Le potentiel carcinogène et génotoxique du trémélimumab n'a pas été évalué.

Toxicologie de la reproduction

Une infiltration de cellules mononucléaires dans la prostate et l'utérus a été observée dans les études de toxicité en administration répétée. Étant donné qu'aucune étude de fertilité n'a été menée chez l'animal avec le trémélimumab, la pertinence clinique de ces observations pour la fertilité est inconnue. Dans les études de reproduction, l'administration du trémélimumab à des singes cynomolgus femelles gestantes pendant l'organogenèse n'a pas été associée à une toxicité maternelle, des fausses-couches spontanées, ni à des effets au niveau du poids fœtal, d'anomalies externes, viscérales ou squelettiques ou du poids des organes fœtaux évalués.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Tréhalose dihydraté
Édétate disodique dihydraté
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans

Solution diluée

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 28 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 48 heures à température ambiante (maximum 25 °C) à partir de la préparation.

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 12 heures à température ambiante (maximum 25 °C), sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

L'absence de croissance microbienne dans la solution pour perfusion préparée a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 28 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 48 heures à température ambiante (maximum 25 °C) à partir de la préparation.

Ce médicament n'est plus autorisé

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,25 ml de solution à diluer dans un flacon en verre de type I de 2 ml muni d'un bouchon en élastomère et d'une capsule en aluminium de type flip-off violette contient 25 mg de trémélimumab. Boîte de 1 flacon.

15 ml de solution à diluer dans un flacon en verre de type I de 20 ml muni d'un bouchon en élastomère et d'une capsule en aluminium de type flip-off bleu foncé contiennent 300 mg de trémélimumab. Boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la solution

Étant donné que Tremelimumab AstraZeneca se présente sous la forme d'un flacon unidose et qu'il ne contient aucun conservateur, une technique aseptique doit être utilisée.

- Inspecter visuellement le médicament afin de déceler d'éventuelles particules ou une coloration anormale. Tremelimumab AstraZeneca est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Jeter le flacon si la solution est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules visibles. Ne pas secouer le flacon.

- Prélever le volume requis du(des) flacon(s) de Tremelimumab AstraZeneca et le transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %). Mélanger la solution diluée en retournant délicatement la poche. La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 0,1 mg/ml et 10 mg/ml. Ne pas congeler ni secouer la solution.

- Veiller à garantir la stérilité des solutions préparées.

- Ne pas ponctionner le flacon à nouveau après le prélèvement du médicament.

- Jeter toute solution inutilisée restant dans le flacon.

Administration

- Administrer la solution pour perfusion par voie intraveineuse pendant 60 minutes à l'aide d'une ligne de perfusion intraveineuse contenant un filtre 0,2 ou 0,22 micron en ligne stérile à faible fixation protéinique.

- Ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.

Ce médicament n'est plus autorisé

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1712/001 flacon de 25 mg
EU/1/22/1712/002 flacon de 300 mg

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Ce médicament n'est plus autorisé

- **Mesures additionnelles de minimisation des risques**

Avant le lancement de Temelimumab AstraZeneca dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM conviendra avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme éducatif, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme. La mesure supplémentaire de minimisation des risques vise à sensibiliser et à fournir des informations sur les symptômes des effets indésirables à médiation immunitaire.

Le titulaire de l'AMM veillera à ce que, dans chaque État membre où Tremelimumab Astrazeneca est commercialisé, tous les médecins qui sont censés utiliser Tremelimumab Astrazeneca aient accès aux éléments suivants ou en reçoivent un exemplaire afin de les fournir à leurs patients :

- Carte patient

Les messages clés de la carte patient comprennent :

- Un avertissement que des effets indésirables à médiation immunitaire (en termes simples) peuvent se produire et qu'ils peuvent être graves.
- Une description des symptômes des réactions indésirables à médiation immunitaire.
- Un rappel de la nécessité de contacter immédiatement un professionnel de santé pour discuter des signes et des symptômes.
- Un espace pour les coordonnées du prescripteur.
- Un rappel de la nécessité de porter la carte sur soi à tout moment.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
trémélimumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de solution à diluer contient 20 mg de tremelimumab.
Un flacon de 1,25 ml de solution à diluer contient 25 mg de tremelimumab.
Un flacon de 15 ml de solution à diluer contient 300 mg de tremelimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, tréhalose dihydraté, édétate disodique dihydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

25 mg/1,25 ml
300 mg/15 ml

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant utilisation.
À usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Ce médicament n'est plus autorisé

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1712/001flacon de 25 mg
EU/1/22/1712/002 flacon de 300 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml, solution à diluer stérile
trémélimumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

25 mg/1,25 ml
300 mg/15 ml

6. AUTRE

AstraZeneca

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information du patient

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
trémélimumab

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Tremelimumab AstraZeneca et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Tremelimumab AstraZeneca vous soit administré
3. Comment Tremelimumab AstraZeneca est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tremelimumab AstraZeneca
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tremelimumab AstraZeneca et dans quels cas est-il utilisé

Tremelimumab AstraZeneca est un médicament anticancéreux. Il contient la substance active trémélimumab, qui est un type de médicament appelé *anticorps monoclonal.* Ce médicament est fait pour reconnaître une substance-cible spécifique dans le corps. Tremelimumab AstraZeneca agit en aidant votre système immunitaire à combattre votre cancer.

Tremelimumab AstraZeneca est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer du poumon (cancer bronchique non à petites cellules avancé). Il sera utilisé en association avec d'autres médicaments anticancéreux (durvalumab et chimiothérapie).

Dans la mesure où Tremelimumab AstraZeneca sera administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux, il est important que vous lisiez également la notice de ces autres médicaments. Si vous avez des questions sur le mode d'action de Tremelimumab AstraZeneca ou sur la raison pour laquelle il vous a été prescrit, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Tremelimumab AstraZeneca vous soit administré

Tremelimumab AstraZeneca ne doit jamais être administré
- si vous êtes allergique au trémélimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin avant que Tremelimumab AstraZeneca vous soit administré si :

- vous êtes atteint(e) d'une maladie auto-immune (maladie dans laquelle le système immunitaire de votre organisme attaque ses propres cellules) ;

Ce médicament n'est plus autorisé

- vous avez reçu une greffe d'organe ;
- vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires ;
- vous avez des problèmes de foie.

Adressez-vous à votre médecin avant que Tremelimumab AstraZeneca vous soit administré si l'une de ces situations pourrait vous concerner.

Lors de l'administration de Tremelimumab AstraZeneca, vous pouvez présenter certains **effets indésirables graves**.

Votre médecin pourra vous donner d'autres médicaments qui préviennent des complications plus sévères et permettent une réduction de vos symptômes. Votre médecin pourra retarder votre dose suivante de Tremelimumab AstraZeneca ou interrompre votre traitement par Tremelimumab AstraZeneca. **Consultez votre médecin immédiatement** si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- apparition ou aggravation d'une toux ; essoufflement ; douleur dans la poitrine (pouvant être les signes d'une inflammation des **poumons**)
- envie de vomir (nausées) ou vomissements ; baisse de l'appétit ; douleur dans le côté droit de votre estomac ; jaunissement de la peau ou du blanc des yeux ; somnolence ; urines foncées ou saignements ou bleus plus faciles qu'en temps normal (pouvant être les signes d'une inflammation du **foie**)
- diarrhée ou selles plus fréquentes qu'en temps normal ; selles noirâtres, goudronneuses ou collantes contenant du sang ou des glaires ; douleur ou sensibilité sévère à l'estomac (pouvant être les signes d'une inflammation ou d'une perforation des **intestins**)
- fréquence cardiaque rapide ; fatigue extrême ; prise ou perte de poids ; état vertigineux ou évanouissement ; chute des cheveux ; sensation de froid ; constipation ; maux de tête persistants ou inhabituels (pouvant être les signes d'une inflammation des **glandes**, en particulier la thyroïde, la surrénale, l'hypophyse ou le pancréas)
- sensation de faim ou de soif plus importante qu'en temps normal ; besoin d'uriner plus fréquent qu'en temps normal ; taux élevé de sucre dans le sang ; respiration rapide et profonde ; confusion ; haleine à l'odeur sucrée ; goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la sueur (pouvant être les signes d'un **diabète**)
- diminution de la quantité urinée (pouvant être le signe d'une inflammation des **reins**)
- éruption cutanée ; démangeaisons ; ampoules ou ulcères dans la bouche ou les autres muqueuses (pouvant être les signes d'une inflammation de la **peau**)
- douleur dans la poitrine ; essoufflement ; battement cardiaque irrégulier (pouvant être les signes d'une inflammation du **muscle cardiaque**)
- douleurs musculaires, ou faiblesse ou fatigue rapide des muscles (pouvant être les signes d'une inflammation ou d'autres problèmes au niveau des **muscles**)
- frissons ou tremblements, démangeaisons ou éruption cutanée, rougeur de la peau, essoufflement ou sifflement respiratoire, état vertigineux ou fièvre (pouvant être les signes de **réactions liées à la perfusion**)
- convulsions ; raideur de la nuque ; maux de tête ; fièvre, frissons ; vomissements ; hypersensibilité des yeux à la lumière ; confusion et somnolence (pouvant être les signes d'une inflammation du **cerveau** ou de la membrane entourant le cerveau et la **moelle épinière**)
- douleurs ; faiblesse et paralysie des mains, des pieds ou des bras (pouvant être les signes d'une inflammation des **nerfs**, syndrome de Guillain-Barré)
- saignements (saignement du nez ou des gencives) et/ou bleus (pouvant être les signes d'un **faible nombre de plaquettes**).

Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes ci-dessus.

Enfants et adolescents
Tremelimumab AstraZeneca ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Ce médicament n'est plus autorisé

Autres médicaments et Tremelimumab AstraZeneca
Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance.

Grossesse et fertilité
Ce médicament **n'est pas recommandé pendant la grossesse**. Informez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement par Tremelimumab AstraZeneca et pendant au moins 3 mois après la dernière administration.

Allaitement
Informez votre médecin si vous allaitez. Le passage de Tremelimumab AstraZeneca dans le lait maternel n'est pas connu.
Il pourra vous être conseillé de ne pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière administration.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Tremelimumab AstraZeneca est peu susceptible d'affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, si vous avez des effets indésirables affectant vos capacités à vous concentrer ou à réagir, vous devez faire attention en cas de conduite d'un véhicule ou d'utilisation de machines.

Tremelimumab AstraZeneca a une faible teneur en sodium
Tremelimumab AstraZeneca contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose c'est à dire essentiellement sans sodium.

3. Comment Tremelimumab AstraZeneca est-il administré

Tremelimumab AstraZeneca vous sera administré dans un hôpital ou une clinique sous la surveillance d'un médecin expérimenté.
Il est administré en association avec le durvalumab et une chimiothérapie.

Dose recommandée :
- Si vous pesez 34 kg ou plus, la dose est de 75 mg toutes les 3 semaines
- Si vous pesez moins de 34 kg, la dose sera de 1 mg par kg de poids corporel toutes les 3 semaines.

Votre médecin vous administrera Tremelimumab AstraZeneca au moyen d'une perfusion (goutte-à-goutte) dans votre veine pendant environ 1 heure.

Vous recevrez généralement 5 doses de Tremelimumab AstraZeneca au total. Les 4 premières doses sont administrées aux semaines 1, 4, 7 et 10. La cinquième dose est généralement administrée 6 semaines plus tard, à la semaine 16. Votre médecin décidera du nombre exact d'administrations dont vous avez besoin.

Lors d'une administration de Tremelimumab AstraZeneca en association avec le durvalumab et une chimiothérapie, vous recevrez d'abord Tremelimumab AstraZeneca, puis le durvalumab et enfin la chimiothérapie.

Si vous manquez un rendez-vous en vue de recevoir Tremelimumab AstraZeneca
Il est très important que vous ne manquiez pas une administration de ce médicament. Si vous manquez un rendez-vous, **appelez immédiatement votre médecin** afin de le reprogrammer.

Si vous avez d'autres questions au sujet de votre traitement, demandez conseil à votre médecin.

Ce médicament n'est plus autorisé

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lors de l'administration de Tremelimumab AstraZeneca, vous pouvez présenter certains effets indésirables graves. Voir rubrique 2 pour en consulter une liste détaillée.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable répertorié ci-dessous, parlez-en immédiatement à votre médecin. Les effets indésirables suivantsont été rapportés au cours d'une étude clinique chez des patients recevant Tremelimumab AstraZeneca en association avec le durvalumab et une chimiothérapie :

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- infection des voies respiratoires supérieures
- infection pulmonaire (pneumonie)
- faible taux de globules rouges
- faible taux de globules blancs.
- faible taux de plaquettes
- glande thyroïde hypoactive pouvant être à l'origine d'une fatigue ou d'une prise de poids
- diminution de l'appétit
- toux
- nausées
- diarrhée
- vomissements
- constipation
- bilan anormaux de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée)
- chute des cheveux
- éruption cutanée
- irritation
- articulations douloureuses (arthralgie)sensation de fatigue ou sensation de malaise
- fièvre

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- syndrome pseudogrippal
- infection fongique dans la bouche
- faible taux de globules blancs avec des signes de fièvre
- faible taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie)
- glande thyroïde hyperactive pouvant causer un rythme cardiaque rapide ou une perte de poids
- diminution des sécrétions hormonales produites par les glandes surrénales pouvant être à l'origine d'une fatigue
- diminution de l'activité de la glande hypophysaire ; inflammation de la glande hypophysaire
- inflammation de la glande thyroïde (thyroïdite)
- inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- voix enrouée (dysphonie)
- inflammation de la bouche ou des lèvres
- tests anormaux de la fonction pancréatique
- douleur à l'estomac
- inflammation des intestins (colite)
- inflammation du pancréas (pancréatite)
- inflammation du foie (hépatite) pouvant être à l'origine de nausées ou d'une baisse de l'appétit
- douleur musculaire (myalgie)
- tests anormaux de la fonction rénale (créatinine sanguine augmentée)
- douleur lorsque vous urinez (dysurie)

Ce médicament n'est plus autorisé

- gonflement des jambes (œdème périphérique)
- réaction à la perfusion du médicament pouvant être à l'origine d'une fièvre ou d'une rougeur de la peau

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
- infections des tissus mous buccaux et dentaires
- faible nombre de plaquettes avec signes de saignements et de bleus excessifs (thrombopénie immunitaire)
- diabète insipide
- diabète sucré de type 1
- inflammation du cerveau (encéphalite)
- inflammation du cœur (myocardite)
- fibrose du tissu pulmonaire
- formation de bulles ou de cloques sur la peau
- sueurs nocturnes
- inflammation de la peau
- inflammation des muscles (myosite)
- inflammation des muscles et des vaisseaux
- inflammation des reins (néphrite) pouvant diminuer la quantité d'urine
- Inflammation de la vessie (cystite). Les signes et symptômes peuvent inclure des mictions fréquentes et/ou douloureuses, des envies pressantes d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pression dans le bas-ventre.

Autres effets indésirables rapportés à une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- affection dans laquelle les muscles s'affaiblissent et se fatiguent rapidement (myasthénie grave)
- inflammation des nerfs (syndrome de Guillain-Barré)
- inflammation de la membrane entourant la moelle épinière et le cerveau (méningite)
- trou dans l'intestin (perforation intestinale)

Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca vous sera administré dans un hôpital ou une clinique et le professionnel de santé sera responsable de sa conservation.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ce médicament n'est plus autorisé

N’utilisez pas ce médicament s’il est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules visibles.

Ne pas conserver de solution inutilisée pour une réutilisation. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l’emballage et autres informations

Ce que contient Tremelimumab AstraZeneca
La substance active est le trémélimumab.

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 20 mg de trémélimumab.

Chaque flacon contient soit 300 mg de trémélimumab dans 15 ml de solution à diluer, soit 25 mg de trémélimumab dans 1,25 ml de solution à diluer.

Les autres composants sont : histidine, chlorhydrate d’histidine monohydraté, tréhalose dihydraté, édétate disodique dihydraté (voir rubrique 2 «Tremelimumab AstraZeneca a une faible teneur en sodium »), polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Comment se présente Tremelimumab AstraZeneca et contenu de l’emballage extérieur
Tremelimumab AstraZeneca solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) est une solution stérile sans conservateur, limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, exempte de toute particule visible.

Il est disponible en présentations contenant soit 1 flacon en verre de 1,25 ml de solution à diluer, soit 1 flacon en verre de 15 ml de solution à diluer.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché :

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Ce médicament n'est plus autorisé

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Préparation et administration de la perfusion

- Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant leur administration afin de déceler d'éventuelles particules ou une coloration anormale. La solution à diluer est limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, exempte de toute particule visible. Jeter le flacon si la solution est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules visibles.
- Ne pas secouer le flacon.
- Prélever le volume requis de solution à diluer du(des) flacon(s) et le transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour préparer une solution diluée dont la concentration finale est comprise entre 0,1 et 10 mg/ml. Mélanger la solution diluée en retournant délicatement la poche.
- Utiliser le médicament immédiatement après dilution. La solution diluée ne doit pas être congelée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la durée totale entre la perforation du flacon et le début de l'administration ne doit pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 ºC et 8 ºC ou 12 heures à température ambiante (maximum 30 ºC). Si elles sont réfrigérées, laisser les poches pour perfusion intraveineuse reprendre la température ambiante de la pièce avant de les utiliser. Administrer la solution pour perfusion par voie intraveineuse pendant 1 heure à l'aide d'un filtre 0,2 ou 0,22 micron en ligne stérile à faible fixation protéinique.
- Ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- Tremelimumab AstraZeneca est unidose. Jeter toute solution inutilisée restant dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ce médicament n'est plus autorisé