

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ 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

Tevimbra 100 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de tislélizumab.

Chaque flacon de 10 mL contient 100 mg de tislélizumab (100 mg/10 mL).

Le tislélizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4) dont le fragment Fc a été modifié, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient 0,069 mmol (soit 1,6 mg) de sodium.

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 jaunâtre.

La solution a un pH d'environ 6,5 et une osmolalité d'environ 270 à 330 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

Tevimbra en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Tevimbra doit être initié et supervisé par des médecins expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de Tevimbra est de 200 mg administrés par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines.

Durée du traitement

Les patients doivent être traités par Tevimbra jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Interruption ou arrêt définitif du traitement (voir aussi rubrique 4.4)

Aucune réduction de dose de Tevimbra en monothérapie n'est recommandée. Tevimbra doit être interrompu ou arrêté selon les modalités décrites dans le tableau 1.

Des recommandations détaillées pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites dans la rubrique 4.4.

Tableau 1 Modifications de traitement recommandées pour Tevimbra

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité¹	Modification de traitement par Tevimbra
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Interruption ^{2,3}
	Grade 2 récurrent ; grade 3 ou 4	Arrêt définitif ³
Hépatite	ALAT ou ASAT > 3 à 8 × LSN ou bilirubine totale > 1,5 à 3 × LSN	Interruption ^{2,3}
	ALAT ou ASAT > 8 × LSN ou bilirubine totale > 3 × LSN	Arrêt définitif ³
Eruption cutanée	Grade 3	Interruption ^{2,3}
	Grade 4	Arrêt définitif ³
Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)	Suspicion de réactions indésirables cutanées sévères, y compris le SSJ ou la NET	Interruption ^{2,3} En cas de suspicion de SSJ ou de NET, ne pas reprendre le traitement à moins que le SSJ ou la NET n'ait été écarté(e) lors d'une consultation avec un ou plusieurs spécialistes appropriés.
	Réactions cutanées sévères confirmées, y compris le SSJ ou la NET	Arrêt définitif
Colite	Grade 2 ou 3	Interruption ^{2,3}
	Grade 3 récurrent ; grade 4	Arrêt définitif ³
Myosite/rhabdomyolyse	Grade 2 ou 3	Interruption ^{2,3}
	Grade 3 récurrent ; grade 4	Arrêt définitif ³
Hypothyroïdie	Grade 2, 3 ou 4	L'hypothyroïdie peut être prise en charge par un traitement de substitution sans interruption du traitement.
Hyperthyroïdie	Grade 3 ou 4	Interruption ² Pour les grades 3 ou 4 qui ont régressé à un grade ≤ 2 et qui sont contrôlés par un traitement antithyroïdien, si cela est indiqué, la poursuite de Tevimbra peut être envisagée après réduction progressive de la dose de corticoïdes. Dans le cas contraire, le traitement doit être arrêté.

Insuffisance surrénalienne	Grade 2	Envisager d'interrompre le traitement jusqu'à ce que l'insuffisance soit contrôlée par un THS.
	Grade 3 ou 4	Interruption ³ Pour les grades 3 ou 4 qui ont régressé à un grade ≤ 2 et qui sont contrôlés par un THS, si cela est indiqué, la poursuite de Tevimbra peut être envisagée après réduction progressive de la dose de corticoïdes. Dans le cas contraire, le traitement doit être arrêté. ³
Hypophysite	Grade 2	Envisager d'interrompre le traitement jusqu'à ce que l'hypophysite soit contrôlée par un THS.
	Grade 3 ou 4	Interruption ^{2,3} Pour les grades 3 ou 4 qui ont régressé à un grade ≤ 2 et qui sont contrôlés par un THS, si cela est indiqué, la poursuite de Tevimbra peut être envisagée après réduction progressive de la dose de corticoïdes. Dans le cas contraire, le traitement doit être arrêté. ³
Diabète de type 1	Diabète de type 1 associé à une hyperglycémie de grade ≥ 3 (glycémie > 250 mg/dL ou $> 13,9$ mmol/L) ou associé à une acidocétose	Interruption Pour les grades 3 ou 4 qui ont régressé à un grade ≤ 2 avec insulinothérapie, si cela est indiqué, la poursuite de Tevimbra peut être envisagée une fois le contrôle métabolique obtenu. Dans le cas contraire, le traitement doit être arrêté.
Néphrite s'accompagnant d'une insuffisance rénale	Grade 2 (créatinine $> 1,5$ à $3 \times$ valeur de référence ou $> 1,5$ à $3 \times$ LSN)	Interruption ^{2,3}
	Grade 3 (créatinine $> 3 \times$ valeur de référence ou > 3 à $6 \times$ LSN) ou grade 4 (créatinine $> 6 \times$ LSN)	Arrêt définitif ³
Myocardite	Grade 2, 3 ou 4	Arrêt définitif ³
Toxicités neurologiques	Grade 2	Interruption ^{2,3}
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif ³
Pancréatite	Pancréatite de grade 3 ou augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase de grade 3 ou 4 ($> 2 \times$ LSN)	Interruption ^{2,3}
	Grade 4	Arrêt définitif ³
Autres effets indésirables d'origine immunologique	Grade 3	Interruption ^{2,3}
	Grade 3 récurrent ; grade 4	Arrêt définitif ³

Autres effets indésirables		
Réactions liées à la perfusion	Grade 1	Envisager une prémédication prophylactique pour les réactions liées à la perfusion ultérieures. Diminuer le débit de la perfusion de 50 %.
	Grade 2	Interrompre la perfusion. Reprendre la perfusion en cas de disparition de la réaction ou de régression au grade 1, et diminuer le débit de la perfusion de 50 %.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif
<p>ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase, THS = traitement hormonal substitutif, SSJ = syndrome de Stevens-Johnson, NET = nécrolyse épidermique toxique, LSN = limite supérieure de la normale.</p> <p>¹ Les grades de toxicité sont définis selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute, version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Le grade de l'hypophysite est défini selon les critères NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Reprendre le traitement chez les patients pour lesquels l'effet indésirable disparaît complètement ou partiellement (grade 0 à 1) après réduction progressive de la dose de corticoïdes sur une période d'au moins 1 mois. Arrêter définitivement le traitement en l'absence d'une disparition complète ou partielle de l'effet indésirable dans les 12 semaines suivant l'instauration de la corticothérapie ou si la dose de prednisone ne peut pas être réduite à une dose ≤ 10 mg/jour (ou équivalent) dans les 12 semaines suivant l'instauration de la corticothérapie.</p> <p>³ Une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive à une dose ≤ 10 mg/jour (ou équivalent) sur une période d'au moins 1 mois est recommandée, sauf en cas de pneumopathie inflammatoire, où une dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour est recommandée.</p>		

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tevimbra chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère étant trop limitées, elles ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques pour cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère étant trop limitées, elles ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques pour cette population (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Tevimbra doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré par perfusion et en aucun cas par injection intraveineuse rapide ou en bolus intraveineux unique. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

La première perfusion doit être administrée sur une période de 60 minutes. Si elle est bien tolérée, les perfusions suivantes peuvent être administrées sur une période de 30 minutes. La perfusion doit être administrée par le biais d'une ligne de perfusion intraveineuse dotée d'un filtre intégré ou ajouté de 0,2 micron ou 0,22 micron, stérile, apyrogène, à faible liaison protéique.

Ne pas mélanger d'autres médicaments ni administrer d'autres médicaments de façon concomitante dans la même ligne de perfusion.

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 et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Carte patient

Les patients traités par Tevimbra doivent recevoir une carte patient afin d'être informés des risques de survenue d'effets indésirables d'origine immunologique au cours du traitement par Tevimbra (voir également la notice).

Le médecin prescripteur doit discuter avec le patient des risques de survenue d'effets indésirables d'origine immunologique au cours du traitement par Tevimbra.

Effets indésirables d'origine immunologique

Des effets indésirables d'origine immunologique, y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés au cours du traitement par tislélizumab (voir rubrique 4.8). La majorité de ces événements ont régressé suite à l'interruption du traitement par tislélizumab, à l'administration de corticoïdes et/ou de soins de support. Des effets indésirables d'origine immunologique ont également été rapportés après l'administration de la dernière dose de tislélizumab. Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plusieurs systèmes d'organes peuvent survenir simultanément.

En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, il convient de procéder à une évaluation adéquate pour confirmer l'étiologie ou écarter toute autre cause, notamment une infection. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par tislélizumab doit être interrompu et une corticothérapie doit être administrée (voir rubrique 4.2). Sur la base des données limitées issues des études cliniques, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée chez les patients pour lesquels les effets indésirables d'origine immunologique ne sont pas contrôlés par l'utilisation de corticoïdes (voir rubriques 4.2 et 4.8). En cas d'amélioration à un grade ≤ 1 , une réduction progressive de la dose de corticoïdes doit être mise en place et poursuivie pendant au moins 1 mois.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Des cas de pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique, y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients recevant du tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de pneumopathie inflammatoire. Une évaluation radiologique doit être réalisée chez les patients présentant une suspicion de pneumopathie inflammatoire et les causes infectieuses ou en rapport avec la maladie doivent être écartées.

Les patients présentant une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique doivent être pris en charge conformément aux modifications de traitement recommandées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Hépatite d'origine immunologique

Des cas d'hépatite d'origine immunologique, y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'hépatite ainsi que toute modification de la fonction hépatique. Un bilan hépatique doit être réalisé au début du traitement et régulièrement au cours du traitement.

Les patients présentant une hépatite d'origine immunologique doivent être pris en charge conformément aux modifications de traitement recommandées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique

Des cas d'éruptions cutanées ou de dermatite d'origine immunologique ont été rapportés chez des patients recevant du tislélizumab. Les patients doivent être surveillés pour toute réaction cutanée suspectée et les autres causes doivent être écartées. En fonction de la sévérité des effets indésirables cutanés, le traitement par tislélizumab doit être interrompu ou arrêté définitivement comme recommandé dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Des cas de réactions cutanées sévères (SCAR) notamment érythème polymorphe (EP), syndrome de Stevens-Johnson Syndrome (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET), dont certaines d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients recevant du tislélizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de réaction cutanée sévère (par exemple une fièvre prodromique, des symptômes pseudo-grippaux, lésions des muqueuses ou éruption cutanée évolutive) et les autres causes doivent être écartées. En cas de suspicion de réactions cutanées sévères, le traitement par tislélizumab doit être interrompu et le patient doit être dirigé vers une unité spécialisée afin de réaliser une évaluation et de recevoir un traitement. Si la réaction cutanée sévère est confirmée, le traitement par tislélizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Colite d'origine immunologique

Des colites d'origine immunologique, fréquemment associées à une diarrhée, ont été rapportées chez des patients traités par tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de colite. Les étiologies d'origine infectieuse et celles en rapport avec la maladie doivent être écartées.

Les patients présentant une colite d'origine immunologique doivent être pris en charge conformément aux modifications de traitement recommandées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Endocrinopathies d'origine immunologique

Des endocrinopathies d'origine immunologique, y compris des troubles thyroïdiens, des cas d'insuffisance surrénalienne, d'hypophysite et de diabète de type 1, ont été rapportées chez des patients traités par tislélizumab. Celles-ci peuvent nécessiter un traitement de support selon le type d'endocrinopathie. Un traitement hormonal substitutif (THS) au long cours peut être nécessaire en cas d'endocrinopathies d'origine immunologique.

Les patients présentant une endocrinopathie d'origine immunologique doivent être pris en charge conformément aux modifications de traitement recommandées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Troubles thyroïdiens

Des troubles thyroïdiens, y compris une thyroïdite, une hypothyroïdie et une hyperthyroïdie, ont été rapportées chez des patients traités par tislélizumab. Les patients doivent être surveillés (à l'initiation du traitement, régulièrement au cours du traitement et en fonction de l'évaluation clinique) afin de détecter toute modification de la fonction thyroïdienne et tout signe et symptôme cliniques de troubles thyroïdiens. L'hypothyroïdie peut être prise en charge par un THS sans interruption du traitement et sans corticothérapie. L'hyperthyroïdie peut être prise en charge de façon symptomatique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été rapportés chez des patients traités par tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'insuffisance surrénalienne. Une surveillance de la fonction surrénalienne et des taux d'hormones doit être envisagée. Des corticoïdes et un THS doivent être administrés si cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.2).

Hypophysite

Des cas d'hypophysite ont été rapportés chez des patients traités par tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'hypophysite ou d'hypopituitarisme. Une surveillance de la fonction hypophysaire et des taux d'hormones doit être envisagée. Des corticoïdes et un THS doivent être administrés si cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.2).

Diabète de type 1

Des cas de diabète de type 1, y compris une acidocétose diabétique, ont été rapportés chez des patients traités par tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter une hyperglycémie et tout autre signe et symptôme évocateurs d'un diabète. De l'insuline doit être administrée en cas de diabète de type 1. Chez les patients présentant une hyperglycémie ou une acidocétose sévère (grade ≥ 3), le traitement par tislélizumab doit être interrompu et un traitement anti-hyperglycémiant doit être administré (voir rubrique 4.2). Le traitement par tislélizumab pourra être repris une fois le contrôle métabolique obtenu.

Néphrite d'origine immunologique avec insuffisance rénale

Des cas de néphrite d'origine immunologique avec insuffisance rénale ont été rapportés chez des patients traités par tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute modification de la fonction rénale (créatinine sérique élevée) et les autres causes d'insuffisance rénale doivent être écartées.

Les patients présentant une néphrite d'origine immunologique avec insuffisance rénale doivent être pris en charge conformément aux modifications de traitement recommandées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Autres effets indésirables d'origine immunologique

D'autres effets indésirables d'origine immunologique importants sur le plan clinique ont été rapportés avec le tislélizumab : myosite, myocardite, arthrite, pseudo-polyarthrite rhizomélique, péricardite et syndrome de Guillain-Barré (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant d'autres effets indésirables d'origine immunologique doivent être pris en charge conformément aux modifications de traitement recommandées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Rejet de greffe d'organe solide

Des cas de rejet de greffe d'organe solide ont été rapportés après la mise sur le marché, chez des patients traités par inhibiteurs de PD-1. Le traitement par tislélizumab peut augmenter le risque de rejet chez les receveurs d'une greffe d'organe solide. Le bénéfice du traitement par tislélizumab doit être évalué par rapport au risque d'un éventuel rejet d'organe chez ces patients.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions sévères liées à la perfusion (grade 3 ou plus élevé) ont été rapportées chez des patients recevant tislélizumab en monothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'une réaction liée à la perfusion.

Les réactions liées à la perfusion doivent être prises en charge conformément aux recommandations du tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Patients exclus des études cliniques

Les patients présentant l'une des pathologies suivantes ont été exclus des études cliniques : statut de performance ECOG à l'inclusion supérieur ou égal à 2 ; métastases cérébrales ou leptoméningées actives ; maladie auto-immune active ou antécédents de maladie auto-immune susceptible de rechuter ; toute affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (> 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) ou par d'autres immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant l'administration du traitement expérimental ; infection par le VIH active ou non traitée ; porteurs d'une hépatite B ou C non traitée ; antécédents de pneumopathie interstitielle ; administration d'un vaccin vivant dans les 14 jours précédant l'administration du traitement expérimental ; infection nécessitant un traitement systémique dans les 14 jours précédant l'administration du traitement expérimental ; antécédents d'hypersensibilité sévère à un autre anticorps monoclonal. En l'absence de données, le tislélizumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque potentiel pour chaque patient.

Patients suivant un régime contrôlé en sodium

Chaque mL de ce médicament contient 0,069 mmol (soit 1,6 mg) de sodium. Ce médicament contient 16 mg de sodium par flacon de 10 mL, ce qui équivaut à 0,8 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Le tislélizumab est un anticorps monoclonal humanisé, éliminé de la circulation par catabolisme. Ainsi, aucune étude formelle sur les interactions pharmacocinétiques n'a été réalisée. Les anticorps monoclonaux n'étant pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou par d'autres enzymes métabolisant les médicaments, l'inhibition ou l'induction de ces enzymes par des médicaments administrés de manière concomitante ne devrait pas affecter la pharmacocinétique du tislélizumab.

L'utilisation de corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs à l'initiation, avant de commencer le traitement par tislélizumab, à l'exception des doses physiologiques de corticoïdes systémiques (10 mg/jour de prednisone ou équivalent), doit être évitée en raison du risque d'interférence avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité. Toutefois, des corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après le début du traitement par tislélizumab dans le cadre de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Le tislélizumab ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception, à moins que la situation clinique de la femme ne le justifie. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception (méthodes entraînant un taux de grossesse inférieur à 1 %) durant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière administration de tislélizumab.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de tislélizumab chez la femme enceinte. Compte tenu de son mécanisme d'action, le tislélizumab est susceptible de provoquer des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Aucune étude de reproduction animale n'a été menée avec le tislélizumab. Toutefois, dans des modèles murins gravides, il a été démontré que le blocage de la voie de signalisation de PD-1/PD-L1 modifie la tolérance au fœtus et entraîne une augmentation des pertes fœtales.

Il est connu que les IgG4 (immunoglobulines) humaines traversent la barrière placentaire. Par conséquent, tislélizumab étant une IgG4 modifiée, il peut être transmis de la mère au fœtus en développement. Les femmes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Le tislélizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne le justifie.

Allaitement

Le passage du tislélizumab dans le lait maternel n'est pas connu. Les effets du tislélizumab chez les nouveaux-nés/nourrissons allaités et sur la production de lait sont également inconnus.

En raison du risque d'effets indésirables graves de Tevimbra chez les nouveaux-nés/nourrissons allaités, il convient de conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière administration de Tevimbra.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets possibles du tislélizumab sur la fertilité. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été réalisée avec le tislélizumab. Une étude de toxicité à dose répétée sur 3 mois n'a pas mis en évidence d'effets notables sur les organes reproducteurs mâles et femelles chez le singe cynomolgus lorsque tislélizumab était administré à des doses de 3, 10 ou 30 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 13 semaines (7 doses administrées) (voir rubrique 5.3).

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

Tevimbra a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Chez certains patients, une fatigue a été rapportée après l'administration de tislélizumab (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité de tislélizumab en monothérapie sont issues des données groupées de 1 534 patients atteints de divers types de tumeurs ayant reçu 200 mg de tislélizumab toutes les 3 semaines. L'effet indésirable le plus fréquent était l'anémie (29,2 %). Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents étaient l'anémie (5,0 %) et la pneumonie (4,2 %). Chez 1,17 % des patients, la survenue d'effets indésirables a entraîné le décès. Les effets indésirables ayant entraîné le décès étaient la pneumonie (0,78 %), l'hépatite (0,13 %), la pneumopathie inflammatoire (0,07 %), la dyspnée (0,07 %), la diminution de l'appétit (0,07 %) et la thrombocytopénie (0,07 %). Parmi les 1 534 patients, 40,1 % ont été exposés à tislélizumab pendant plus de 6 mois, et 22,2 % pendant plus de 12 mois.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données regroupées pour les patients traités par Tevimbra en monothérapie (n = 1 534) sont présentés dans le tableau 2. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence. Les catégories de fréquence correspondant à chaque effet indésirable sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables de Tevimbra en monothérapie (N = 1 534)

Effets indésirables	Catégorie de fréquence (tous grades)
Infections et infestations	
Pneumonie ¹	Fréquent*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie ²	Très fréquent
Thrombopénie ³	Fréquent*
Neutropénie ⁴	Fréquent
Lymphopénie ⁵	Fréquent
Affections endocriniennes	
Hypothyroïdie ⁶	Très fréquent
Hyperthyroïdie ⁷	Fréquent
Thyroïdite ⁸	Fréquent
Insuffisance surrénalienne ⁹	Peu fréquent
Hypophysite ¹⁰	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hyperglycémie ¹¹	Fréquent
Hyponatrémie ¹²	Fréquent
Hypokaliémie ¹³	Fréquent
Diabète ¹⁴	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Syndrome de Guillain-Barré	Peu fréquent**
Affections oculaires	
Uvéite ¹⁵	Peu fréquent
Affections cardiaques	
Myocardite ¹⁶	Peu fréquent
Péricardite	Rare
Affections vasculaires	
Hypertension ¹⁷	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	Très fréquent
Dyspnée	Fréquent*
Pneumopathie inflammatoire ¹⁸	Fréquent*
Affections gastro-intestinales	
Nausées	Fréquent
Diarrhée ¹⁹	Fréquent
Stomatite ²⁰	Fréquent
Pancréatite ²¹	Peu fréquent
Colite ²²	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	
Hépatite ²³	Fréquent*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée ²⁴	Très fréquent
Prurit	Très fréquent
Réactions cutanées sévères ²⁵	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson ²⁶	Fréquence indéterminée
Nécrolyse épidermique toxique ²⁶	Fréquence indéterminée*
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Arthralgie	Fréquent
Myalgie	Fréquent
Myosite ²⁷	Peu fréquent
Arthrite ²⁸	Peu fréquent

Affections du rein et des voies urinaires	
Néphrite ²⁹	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fatigue ³⁰	Très fréquent
Diminution de l'appétit	Très fréquent*
Investigations	
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Très fréquent
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Très fréquent
Augmentation de la bilirubinémie ³¹	Très fréquent
Augmentation du taux des phosphatases alcalines sanguines	Fréquent
Augmentation de la créatininémie	Fréquent
Lésions, intoxications et complications d'interventions	
Réaction liée à la perfusion ³²	Peu fréquent
<p>¹ La pneumonie comprend les termes préférentiels pneumonie, infection des voies respiratoires inférieures, infection bactérienne des voies respiratoires inférieures, pneumonie bactérienne, pneumonie fongique et pneumonie à pneumocystis jirovecii.</p> <p>² L'anémie comprend les termes anémie et diminution de l'hémoglobine.</p> <p>³ La thrombopénie comprend les termes thrombopénie et diminution de la numération plaquettaire.</p> <p>⁴ La neutropénie comprend les termes neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.</p> <p>⁵ La lymphopénie comprend les termes lymphopénie, diminution du nombre de lymphocytes et diminution du pourcentage de lymphocytes.</p> <p>⁶ L'hypothyroïdie comprend les termes hypothyroïdie, thyroxine libre diminuée, triiodothyronine libre diminuée, triiodothyronine diminuée, hypothyroïdie primaire et thyroxine diminuée.</p> <p>⁷ L'hyperthyroïdie comprend les termes hyperthyroïdie, hormone thyroïdienne (TSH) sanguine diminuée, triiodothyronine libre augmentée, thyroxine libre augmentée, thyroxine augmentée et triiodothyronine augmentée.</p> <p>⁸ La thyroïdite comprend les termes thyroïdite, thyroïdite auto-immune et thyroïdite subaiguë.</p> <p>⁹ L'insuffisance surrénalienne comprend les termes insuffisance surrénalienne et insuffisance corticosurrénalienne secondaire.</p> <p>¹⁰ L'hypophysite comprend le terme hypopituitarisme.</p> <p>¹¹ L'hyperglycémie comprend les termes hyperglycémie et augmentation de la glycémie.</p> <p>¹² L'hyponatrémie comprend les termes hyponatrémie et sodium sanguin diminué.</p> <p>¹³ L'hypokaliémie comprend les termes hypokaliémie et potassium sanguin diminué.</p> <p>¹⁴ Le diabète comprend les termes diabète, diabète de type 1 et diabète auto-immun latent de l'adulte.</p> <p>¹⁵ L'uvéïte comprend les termes uvéïte et iritis.</p> <p>¹⁶ La myocardite comprend les termes myocardite, myocardite à médiation immunitaire et myocardite auto-immune.</p> <p>¹⁷ L'hypertension comprend les termes hypertension artérielle, augmentation de la pression artérielle et hypertension essentielle.</p> <p>¹⁸ La pneumopathie inflammatoire comprend les termes pneumopathie inflammatoire, maladie pulmonaire à médiation immunitaire, pneumopathie interstitielle diffuse et pneumopathie organisée.</p> <p>¹⁹ La diarrhée comprend les termes diarrhée et selles fréquentes.</p> <p>²⁰ La stomatite comprend les termes stomatite, ulcération buccale et ulcère aphteux.</p> <p>²¹ La pancréatite comprend les termes amylase augmentée, lipase augmentée, pancréatite et pancréatite aiguë.</p> <p>²² La colite comprend les termes colite et entérocolite à médiation immunitaire.</p> <p>²³ L'hépatite comprend les termes hépatite, fonction hépatique anormale, hépatite à médiation immunitaire, lésion du foie et hépatite auto-immune.</p> <p>²⁴ Les éruptions cutanées comprennent les termes rash, éruption cutanée maculopapuleuse, eczéma, éruption cutanée érythémateuse, dermatite, dermatite allergique, éruption cutanée papuleuse, urticaire, érythème, exfoliation cutanée, éruption d'origine médicamenteuse, éruption cutanée maculeuse, psoriasis, éruption cutanée pustuleuse, dermatite acnéiforme, éruption cutanée prurigineuse, kératose lichénoïde, dermatite de la main, dermatite à médiation immunitaire, éruption cutanée folliculaire, dermatose neutrophilique aiguë fébrile, érythème noueux et pemphigoïde.</p> <p>²⁵ La réaction cutanée sévère comprend le terme érythème polymorphe.</p> <p>²⁶ Événements rapportés après la mise sur le marché</p> <p>²⁷ La myosite comprend les termes myosite et myosite à médiation immunitaire.</p> <p>²⁸ L'arthrite comprend les termes arthrite et arthrite à médiation immunitaire.</p> <p>²⁹ La néphrite comprend les termes néphrite, glomérulonéphrite avec hyalinose segmentaire et focale et néphrite à médiation immunitaire.</p>	

<p>³⁰ La fatigue comprend les termes fatigue, asthénie, malaise et léthargie.</p> <p>³¹ L'augmentation de la bilirubinémie comprend les termes bilirubinémie augmentée, bilirubine conjuguée augmentée, bilirubine libre sanguine augmentée et hyperbilirubinémie.</p> <p>³² La réaction liée à la perfusion comprend les termes réaction liée à la perfusion et réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion.</p> <p>*y compris des cas d'issue fatale</p> <p>**fréquence basée sur des études en dehors du regroupement d'études en monothérapie</p>
--

Description d'une sélection d'effets indésirables

Les données présentées ci-dessous concernent les effets indésirables significatifs du tislélizumab dans les études cliniques en monothérapie.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique a été rapportée chez 4,3 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,3 %), de grade 2 (2,0 %), de grade 3 (1,5 %), de grade 4 (0,3 %) et de grade 5 (0,2 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 3,2 mois (de 1,0 jour à 16,5 mois), et la durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 6,1 mois (de 1,0+ jour à 22,8+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélizumab a été arrêté définitivement chez 1,8 % des patients et il a été interrompu chez 1,8 % des patients. La pneumopathie inflammatoire s'est résolue chez 45,5 % des patients.

Chez les patients traités par le tislélizumab en monothérapie, les pneumopathies inflammatoires ont été plus fréquentes chez les patients ayant des antécédents de radiothérapie thoracique antérieure (6,3 %) que chez les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie thoracique antérieure (2,8 %).

Hépatite d'origine immunologique

Une hépatite d'origine immunologique a été rapportée chez 1,7 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,1 %), de grade 2 (0,5 %), de grade 3 (0,9 %), de grade 4 (0,1 %) et de grade 5 (0,1 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 31,0 jours (de 8,0 jours à 13,1 mois), et la durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 2,0 mois (de 1,0+ jour à 37,9+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélizumab a été arrêté définitivement chez 0,4 % des patients et il a été interrompu chez 1,0 % des patients pour cause d'hépatite d'origine immunologique. L'hépatite s'est résolue chez 50,0 % des patients.

Réactions cutanées sévères d'origine immunologique

Des réactions cutanées sévères d'origine immunologique ont été rapportées chez 1,8 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,4 %), de grade 2 (0,8 %), de grade 3 (0,3 %) et de grade 4 (0,3 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 2,5 mois (de 7,0 jours à 11,6 mois). La durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 11,4 mois (de 4,0 jours à 34,0+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélizumab a été arrêté définitivement chez 0,3 % des patients et il a été interrompu chez 0,5 % des patients. Les réactions cutanées sévères se sont résolues chez 51,9 % des patients.

Des cas de SSJ et de NET ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance après la mise sur le marché, dont certains d'issue fatale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Colite d'origine immunologique

Une colite d'origine immunologique a été rapportée chez 0,7 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie et incluait des événements de grade 2 (0,6 %) et de grade 3 (0,1 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 6,0 mois (de 12,0 jours à 14,4 mois), et la durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 28,0 jours (de 9,0 jours à 3,6 mois). Le traitement par tislélizumab n'a été arrêté définitivement chez aucun des patients mais il a été interrompu chez 0,6 % des patients. La colite s'est résolue chez 81,8 % des patients.

Myosite/rhabdomyolyse d'origine immunologique

Une myosite/rhabdomyolyse d'origine immunologique a été rapportée chez 0,9 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,2 %), de grade 2 (0,3 %), de grade 3 (0,3 %) et de grade 4 (0,1 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 1,8 mois (de 15,0 jours à 17,6 mois), et la durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 2,1 mois (de 5,0 jours à 11,2+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélizumab a été arrêté définitivement chez 0,2 % des patients et il a été interrompu chez 0,7 % des patients. La myosite/rhabdomyolyse s'est résolue chez 57,1 % des patients.

Endocrinopathies d'origine immunologique

Troubles thyroïdiens

Hypothyroïdie :

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 7,6 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (1,4 %), de grade 2 (6,1 %) et de grade 4 (0,1 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 3,7 mois (de 0 jour à 16,6 mois) et la durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 15,2 mois (de 12,0 jours à 28,6+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélizumab n'a été arrêté définitivement chez aucun des patients, mais il a été interrompu chez 0,4 % des patients. L'hypothyroïdie s'est résolue chez 31,9 % des patients.

Hyperthyroïdie :

Une hyperthyroïdie a été rapportée chez 0,6 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,1 %) et de grade 2 (0,3 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 31,0 jours (de 19,0 jours à 14,5 mois). La durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 1,4 mois (de 22,0 jours à 4,0+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélizumab a été arrêté définitivement chez 0,1 % des patients mais n'a été interrompu chez aucun des patients. L'hyperthyroïdie s'est résolue chez 80,0 % des patients.

Thyroïdite :

Une thyroïdite a été rapportée chez 0,8 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,2 %) et de grade 2 (0,6 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 2,0 mois (de 20,0 jours à 20,6 mois). La durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution n'a pas pu être estimée sur la base des données actuellement disponibles (de 22,0 jours à 23,1+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélizumab n'a été arrêté définitivement chez aucun des patients, mais il a été interrompu chez 0,1 % des patients. La thyroïdite s'est résolue chez 16,7 % des patients.

Insuffisance surrénalienne

Une insuffisance surrénalienne a été rapportée chez 0,3 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie et incluait des événements de grade 2 (0,1 %), de grade 3 (0,1 %) et de grade 4 (0,1 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 3,1 mois (de 1,3 mois à 11,6 mois). La durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution n'a pas pu être estimée sur la base des données actuellement disponibles (de 1,0 mois à 6,5+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélizumab n'a été arrêté définitivement chez aucun des patients, mais il a été interrompu chez 0,2 % des patients. L'insuffisance surrénalienne s'est résolue chez 25,0 % des patients.

Hypophysite

Une hypophysite (de grade 2) a été rapportée chez 0,1 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie.

Diabète de type 1

Un diabète de type 1 a été rapporté chez 0,4 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,1 %) et de grade 3 (0,3 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 2,5 mois (de 33,0 jours à 13,8 mois). La durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution n'a pas pu être estimée sur la base des données actuellement disponibles (de: 4,0 jours à 19,9+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélizumab a été arrêté définitivement chez 0,1 % des patients et il a été interrompu chez 0,1 % des patients. Le diabète de type 1 s'est résolu chez 16,7 % des patients.

Néphrite d'origine immunologique avec insuffisance rénale

Une néphrite d'origine immunologique avec insuffisance rénale a été rapportée chez 0,7 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie et incluait des événements de grade 2 (0,3 %), de grade 3 (0,2 %), de grade 4 (0,1 %) et de grade 5 (0,1 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 1,2 mois (de 3,0 jours à 5,8 mois). La durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 1,9 mois (de 3,0+ jours à 16,2+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélizumab a été arrêté définitivement chez 0,3 % des patients et il a été interrompu chez 0,2 % des patients. La néphrite d'origine immunologique avec insuffisance rénale s'est résolue chez 50,0 % des patients.

Myocardite d'origine immunologique

Une myocardite d'origine immunologique a été rapportée chez 0,5 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,1 %), de grade 2 (0,1 %), de grade 3 (0,2 %) et de grade 4 (0,1 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 1,6 mois (de 14,0 jours à 6,1 mois), et la durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 5,1 mois (de 4,0 jours à 7,6 mois). Le traitement par tislélizumab a été arrêté définitivement chez 0,3 % des patients et il a été interrompu chez 0,2 % des patients. La myocardite s'est résolue chez 57,1 % des patients.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 3,5 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie et incluait des événements de grade 3 (0,3 %). Le traitement par tislélizumab a été arrêté définitivement chez 0,1 % des patients et il a été interrompu chez 0,5 % des patients.

Anomalies des paramètres biologiques

La proportion de patients traités par tislélizumab en monothérapie ayant présenté une modification des paramètres biologiques vers des anomalies de grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante : 0,1 % pour une augmentation de l'hémoglobine, 4,4 % pour une diminution de l'hémoglobine, 0,9 % pour une diminution des leucocytes, 8,5 % pour une diminution des lymphocytes, 1,7 % pour une diminution des neutrophiles, 1,1 % pour une diminution des plaquettes, 2,0 % pour une augmentation de l'alanine aminotransférase, 0,4 % pour une diminution de l'albumine, 2,3 % pour une augmentation des phosphatases alcalines, 3,2 % pour une augmentation de l'aspartate aminotransférase, 2,2 % pour une augmentation de la bilirubine, 2,0 % pour une augmentation de la créatine kinase, 0,9 % pour une augmentation de la créatinine, 0,9 % pour une augmentation du potassium, 2,2 % pour une diminution du potassium, 0,1 % pour une augmentation du sodium, 5,7 % pour une diminution du sodium.

Immunogénicité

Parmi les 1 916 patients traités à la dose recommandée de 200 mg une fois toutes les 3 semaines évaluable pour la présence d'anticorps anti-médicaments, 18,3 % ont été testés positifs pour des anticorps anti-médicaments apparus au cours du traitement, et des anticorps neutralisants (AcN) ont été détectés chez 0,9 % des patients. Une analyse pharmacocinétique de population a montré que le statut au regard des anticorps anti-médicaments constituait une covariable statistiquement significative pour la clairance ; toutefois, la présence d'anticorps anti-médicaments apparus au cours du traitement dirigés contre le tislélizumab semble ne pas avoir d'impact cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique ou l'efficacité.

Parmi les patients évaluable pour la présence d'anticorps anti-médicaments, les taux suivants d'événements indésirables (EI) ont respectivement été observés pour la population positive pour la présence d'anticorps anti-médicaments comparé à la population négative pour la présence d'anticorps anti-médicaments : 50,9 % vs. 39,3 % pour des EI de grade ≥ 3 , 37,1 % vs. 29,7 % pour des événements indésirables graves (EIG), 10,8 % vs. 10,2 % pour des EI conduisant à l'arrêt du traitement. Les patients qui ont développé des anticorps anti-médicaments en cours de traitement avaient tendance à présenter un état de santé et des caractéristiques de la maladie globalement moins bons au moment de l'inclusion, ce qui peut fausser l'interprétation de l'analyse de sécurité. Les données disponibles ne permettent pas de tirer de conclusions définitives sur les profils possibles d'effets indésirables.

Personnes âgées

Aucune différence globale en termes de sécurité n'a été observée avec le tislélizumab en monothérapie entre les patients âgés de moins de 65 ans et les patients âgés de 65 à 74 ans. Les données concernant les patients âgés de 75 ans et plus sont trop limitées pour tirer des conclusions pour cette population.

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'existe aucune information sur le surdosage avec tislélizumab. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour rechercher des signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, Code ATC : L01FF09

Mécanisme d'action

Le tislélizumab est un anticorps monoclonal humanisé, de type immunoglobuline G4 (IgG4) modifiée, dirigé contre PD-1, se liant au domaine extracellulaire du récepteur PD-1 humain. Il bloque de manière compétitive la liaison des ligands PD-L1 et PD-L2, inhibant ainsi la voie de signalisation négative médiée par PD-1 et améliorant l'activité fonctionnelle des lymphocytes T dans les tests *in vitro*.

Efficacité et sécurité cliniques

Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

BGB-A317-302

L'étude BGB-A317-302 était une étude de phase III internationale, en ouvert, contrôlée, randomisée, visant à comparer l'efficacité du tislélizumab à celle d'une chimiothérapie chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé, non résecable, récidivant, ou métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement systémique antérieur. Les patients étaient inclus dans l'étude quel que soit leur niveau d'expression tumorale de PD-L1. Le niveau d'expression de PD-L1 a été déterminé rétrospectivement sur des échantillons de tissu tumoral frais ou archivés lorsque ces derniers étaient disponibles. L'expression de PD-L1 a été évaluée par un laboratoire centralisé à l'aide du test Ventana PD-L1 (SP263) qui a permis de marquer et de mettre en évidence PD-L1 au niveau des cellules tumorales et des cellules immunitaires associées à la tumeur.

Ont été exclus de l'étude les patients ayant déjà reçu un traitement par anti-PD-1 et présentant une invasion tumorale des organes situés à proximité du site de la maladie œsophagienne (par exemple l'aorte ou les voies respiratoires).

Les patients randomisés ont été stratifiés en fonction de la région géographique (Asie [à l'exclusion du Japon], versus Japon versus États-Unis/Union européenne), du statut de performance ECOG (0 versus 1) et de la chimiothérapie choisie par l'investigateur (paclitaxel, docétaxel ou irinotécan). Le choix de la chimiothérapie a été déterminé par l'investigateur avant la randomisation.

Les patients ont été randomisés (1:1) afin de recevoir soit 200 mg de tislélizumab toutes les 3 semaines soit une chimiothérapie au choix de l'investigateur, sélectionnée parmi les traitements suivants, tous administrés par voie intraveineuse :

- paclitaxel à une dose de 135 à 175 mg/m² le jour 1, toutes les 3 semaines (également à des doses de 80 à 100 mg/m² en administrations hebdomadaires, selon les recommandations de pratique clinique locales et/ou nationales), ou
- docétaxel à une dose de 75 mg/m² le jour 1, toutes les 3 semaines, ou
- irinotécan à une dose de 125 mg/m² les jours 1 et 8, toutes les 3 semaines.

Les patients ont été traités par Tevimbra ou par l'une des chimiothérapies au choix de l'investigateur jusqu'à progression de la maladie évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1 ou jusqu'à survenue d'une toxicité inacceptable.

Les évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines au cours des 6 premiers mois, puis toutes les 9 semaines par la suite.

Le critère principal d'efficacité était la survie globale (SG) dans la population en intention de traiter (ITT). Les critères secondaires d'efficacité étaient la SG dans la population d'analyse PD-L1 positive (Score Positif Combiné d'expression PD-L1 estimé visuellement, désormais connu sous le nom de score de positivité de la zone tumorale [TAP], [score PD-L1] \geq 10 %), le taux de réponse objective (TRO), la survie sans progression (SSP) et la durée de la réponse (DR), évalués par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.

Au total, 512 patients ont été inclus et randomisés pour recevoir tislélizumab (n = 256) ou une chimiothérapie au choix de l'investigateur (n = 256 ; paclitaxel [n = 85], docétaxel [n = 53] ou irinotécan [n = 118]). Parmi les 512 patients, 142 (27,7 %) avaient un score PD-L1 \geq 10 %, 222 (43,4 %) avaient un score PD-L1 < 10 % et 148 (28,9 %) avaient un statut d'expression de PD-L1 inconnu à l'inclusion.

Les caractéristiques à l'inclusion de la population de l'étude étaient les suivantes : âge médian de 62 ans (plage : 35 à 86), 37,9 % des patients étant âgés de 65 ans ou plus ; 84 % des patients étaient des hommes ; 19 % étaient de type caucasien et 80 % de type asiatique ; 25 % avaient un statut de performance ECOG de 0 et 75 % un statut de performance ECOG de 1. Quarante-vingt-quinze pour cent de la population de l'étude présentait une maladie métastatique à l'inclusion dans l'étude. Tous les patients avaient reçu au moins une chimiothérapie anticancéreuse antérieure, de type chimiothérapie combinée à base de sels de platine pour 97 % des patients.

L'étude BGB-A317-302 a permis de mettre en évidence une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients randomisés dans le bras tislélizumab par rapport au bras chimiothérapie au choix de l'investigateur. Les durées de suivi médianes selon la méthode de Kaplan-Meier inversée étaient de 20,8 mois dans le bras tislélizumab et de 21,1 mois dans le bras chimiothérapie au choix de l'investigateur.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 3 et la figure 1.

Tableau 3 Résultats d'efficacité dans l'étude BGB-A317-302

Critère d'évaluation	Tevimbra (N = 256)	Chimiothérapie (N = 256)
SG		
Décès, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Médiane (mois) ^a (IC à 95 %)	8,6 (7,5 – 10,4)	6,3 (5,3 – 7,0)
Hazard ratio (IC à 95 %) ^b	0,70 (0,57 – 0,85)	
Valeur p ^c	p = 0,0001	
SSP évaluée par l'investigateur^d		
Progression de la maladie ou décès, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	1,6 (1,4 – 2,7)	2,1 (1,5 – 2,7)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,83 (0,67 – 1,01)	
TRO avec confirmation par l'investigateur^d		
TRO (%) (IC à 95 %)	15,2 (11,1 – 20,2)	6,6 (3,9 – 10,4)
RC, n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)
RP, n (%)	34 (13,3)	16 (6,3)
MS, n (%)	81 (31,6)	90 (35,2)
Durée médiane de la réponse avec confirmation par l'investigateur (mois) (IC à 95 %)	10,3 (6,5 – 13,2)	6,3 (2,8 – 8,5)

SG = survie globale ; IC = intervalle de confiance ; SSP = survie sans progression ; TRO = taux de réponse objective ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; MS = maladie stable

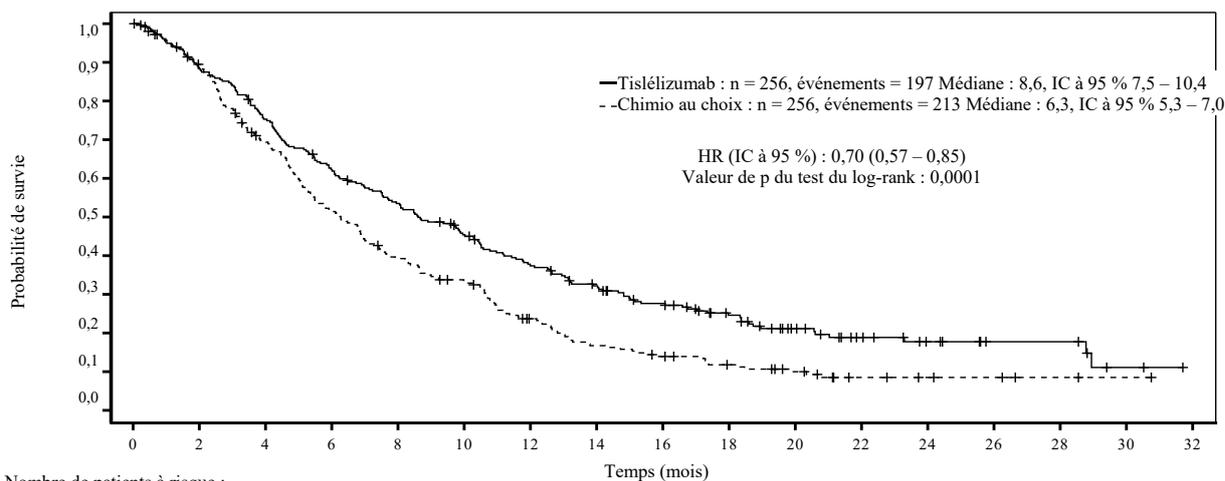
^a Estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

^b Sur la base du modèle de régression de Cox incluant le traitement comme covariable, et stratifié en fonction du statut de performance ECOG à l'inclusion et de la chimiothérapie au choix de l'investigateur.

^c Sur la base d'un test unilatéral du log-rank stratifié en fonction du statut de performance ECOG et de la chimiothérapie au choix de l'investigateur.

^d Sur la base d'une analyse ad hoc.

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la SG dans l'étude BGB-A317-302 (population d'analyse en ITT)



Nombre de patients à risque :

Temps	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Tiszlélizumab	256	245	226	214	191	172	157	144	134	122	110	96	88	81	73	63	59	52	44	35	30	25	20	18	13	11	8	8	8	3	2	1	0
Chimio au choix de l'investigateur	256	235	219	191	167	143	124	105	93	83	77	59	51	42	36	34	29	26	21	19	15	11	7	6	5	4	4	2	2	1	1	0	0

Efficacité et sous-groupes PD-L1 :

Lors d'une analyse préspecifiée de la SG dans le sous-groupe PD-L1 positif (score PD-L1 $\geq 10\%$), le hazard ratio (HR) stratifié pour la SG était de 0,49 (IC à 95 % : 0,33 – 0,74), avec une valeur de p du test du log-rank stratifié unilatéral de 0,0003. La survie médiane était de 10,0 mois (IC à 95 % : 8,5 – 15,1 mois) et de 5,1 mois (IC à 95 % : 3,8 – 8,2 mois) respectivement pour les bras tislélizumab et chimiothérapie au choix de l'investigateur.

Dans le sous-groupe d'expression PD-L1 négatif (score PD-L1 $< 10\%$), le HR stratifié pour la SG était de 0,83 (IC à 95 % : 0,62 – 1,12), avec une survie globale médiane de 7,5 mois (IC à 95 % : 5,5 - 8,9 mois) et de 5,8 mois (IC à 95 % : 4,8 – 6,9 mois) respectivement pour les bras tislélizumab et chimiothérapie au choix de l'investigateur.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec tislélizumab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des néoplasmes malins (à l'exception de ceux du système nerveux central et des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du tislélizumab a été caractérisée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population avec les données de concentration de 2 596 patients atteints d'une tumeur maligne avancée qui ont reçu des doses de tislélizumab de 0,5 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines, de 2,0 et 5,0 mg/kg toutes les 3 semaines et de 200 mg toutes les 3 semaines.

Le temps nécessaire pour atteindre une concentration correspondant à 90 % du niveau de l'état d'équilibre est d'environ 84 jours (12 semaines) pour des doses de 200 mg administrées une fois toutes les 3 semaines, et le taux d'accumulation de l'exposition pharmacocinétique au tislélizumab à l'état d'équilibre est d'environ 2.

Absorption

Le tislélizumab est administré par voie intraveineuse et est donc immédiatement et complètement biodisponible.

Distribution

Une analyse pharmacocinétique de population indique que le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 6,42 litres, ce qui est caractéristique des anticorps monoclonaux qui ont une distribution limitée.

Biotransformation

Le tislélizumab devrait être dégradé en petits peptides et acides aminés par les voies cataboliques.

Élimination

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance du tislélizumab était de 0,153 litre/jour avec une variabilité interindividuelle de 26,3 % et la moyenne géométrique de la demi-vie terminale était d'environ 23,8 jours avec un coefficient de variation (CV) de 31 %.

Linéarité/non-linéarité

Aux posologies allant de 0,5 mg/kg à 10 mg/kg une fois toutes les 2 ou 3 semaines (incluant la posologie de 200 mg une fois toutes les 3 semaines), il a été observé que la pharmacocinétique du tislélizumab était linéaire et que l'exposition était proportionnelle à la dose.

Populations particulières

Les effets de diverses covariables sur la pharmacocinétique du tislélizumab ont été évalués dans des analyses pharmacocinétiques de population. Les facteurs suivants n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au tislélizumab : âge (de 18 à 90 ans), poids (de 32 à 130 kg), sexe, origine ethnique (type caucasien, asiatique ou autre), insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [CL_{Cr}] ≥ 30 mL/min), insuffisance hépatique légère à modérée (bilirubine totale $\leq 3 \times$ LSN quel que soit le taux d'ASAT), et charge tumorale.

Insuffisance rénale

Aucune étude portant sur le tislélizumab n'a été menée spécifiquement chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Dans les analyses pharmacocinétiques de population du tislélizumab, aucune différence cliniquement pertinente sur la clairance du tislélizumab n'a été mise en évidence entre les patients présentant une insuffisance rénale légère (CL_{Cr} entre 60 et 89 mL/min, $n = 1\ 046$) ou une insuffisance rénale modérée (CL_{Cr} entre 30 et 59 mL/min, $n = 320$) et les patients présentant une fonction rénale normale ($CL_{Cr} \geq 90$ mL/min, $n = 1\ 223$). Une insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas eu d'effet sur l'exposition à tislélizumab (voir rubrique 4.2). Du fait du nombre limité de patients présentant une insuffisance rénale sévère ($n = 5$), l'effet de l'insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique du tislélizumab n'est pas concluant.

Insuffisance hépatique

Aucune étude portant sur le tislélizumab n'a été menée spécifiquement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Dans les analyses pharmacocinétiques de population du tislélizumab, aucune différence cliniquement pertinente sur la clairance du tislélizumab n'a été mise en évidence entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine \leq LSN et taux d'ASAT $>$ LSN ou bilirubine $>$ 1,0 à 1,5 \times LSN quel que soit le taux d'ASAT, n = 396) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine $>$ 1,5 à 3 \times LSN quel que soit le taux d'ASAT, n = 12) et les patients présentant une fonction hépatique normale (bilirubine \leq LSN et taux d'ASAT = LSN, n = 2 182) (voir rubrique 4.2). Du fait du nombre limité de patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine $>$ 3 \times LSN quel que soit le taux d'ASAT, n = 2), l'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du tislélizumab n'est pas connu.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicologie à doses répétées chez le singe cynomolgus avec administration de doses intraveineuses de 3, 10, 30 ou 60 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 13 semaines (7 doses administrées), aucune toxicité apparente liée au traitement ni aucune modification histopathologique n'ont été observées à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg toutes les 2 semaines, ce qui correspond à 4,3 à 6,6 fois l'exposition chez l'humain avec la dose clinique de 200 mg.

Aucune étude de toxicité sur le développement et la reproduction ou sur la fertilité des animaux n'a été réalisée avec le tislélizumab.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène ou génotoxique du tislélizumab.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium dihydraté
Acide citrique monohydraté
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
L-histidine
Tréhalose dihydraté
Polysorbate 20
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 à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après ouverture

Après ouverture du flacon, le médicament doit être dilué et perfusé immédiatement (voir rubrique 6.6 pour les instructions sur la dilution du médicament avant administration).

Après préparation de la solution pour perfusion

Tevimbra ne contient pas de conservateur. La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Cette période de 24 heures inclut le stockage de la solution diluée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant une durée maximale de 20 heures, le temps nécessaire pour ramener la solution à température ambiante (25 °C ou moins) et le temps nécessaire pour effectuer la perfusion étant de 4 heures maximum.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de dilution permet de prévenir le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation de la solution diluée relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. La solution diluée ne doit pas être congelée.

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

10 mL de solution à diluer de Tevimbra en flacon en verre transparent de type 1, doté d'un bouchon en chlorobutyle gris avec revêtement FluroTec et serti d'une capsule de type Flip-off à languette.

Tevimbra est disponible en conditionnement unitaire contenant 1 flacon et en conditionnement multiple contenant 2 flacons (2 boîtes de 1 flacon).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution pour perfusion diluée doit être préparée par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique.

Préparation de la solution pour perfusion

- Deux flacons de Tevimbra sont nécessaires pour chaque dose.
- Sortir les flacons du réfrigérateur, en prenant soin de ne pas les agiter.
- Avant administration, inspecter visuellement chaque flacon afin de vérifier l'absence de particules et de toute coloration anormale. La solution à diluer est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre. Ne pas utiliser un flacon si la solution est trouble, ou si des particules visibles ou une coloration anormale sont observées.
- Retourner les flacons doucement sans les agiter. Prélever la solution des deux flacons (soit une dose totale de 200 mg dans un volume de 20 mL) dans une seringue et la transférer dans une poche de perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), afin de préparer une solution diluée dont la concentration finale est comprise entre 2 et 5 mg/mL. Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement pour éviter la formation de mousse ou l'application d'une contrainte de cisaillement excessive à la solution.

Administration

- Administrer la solution diluée de Tevimbra par perfusion par le biais d'une ligne de perfusion intraveineuse dotée d'un filtre intégré ou ajouté de 0,2 micron ou 0,22 micron, stérile, apyrogène, à faible liaison protéique, d'une surface efficace de 10 cm² environ.
- La première perfusion doit être administrée sur une période de 60 minutes. Si elle est bien tolérée, les perfusions suivantes peuvent être administrées sur une période de 30 minutes.
- Ne pas administrer d'autres médicaments de façon concomitante dans la même ligne de perfusion.
- Tevimbra ne doit en aucun cas être administré par injection intraveineuse rapide ou en bolus.
- La ligne de perfusion intraveineuse doit être rincée à la fin de la perfusion.
- Jeter toute portion non utilisée restant dans le flacon.
- Les flacons de Tevimbra sont à usage unique.

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

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlande
Tél. +353 1 566 7660
Email : bg.ireland@beigene.com

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1758/001-002

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 <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE 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**

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 Biopharmaceuticals (China) Ltd.
1090 Halei Road
Pilot Free Trade Zone
201203 Shanghai
Chine

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

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.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation de Tevimbra dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit obtenir l'accord de l'Autorité Nationale Compétente sur le contenu et le format de la carte patient, y compris le mode de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

La carte patient vise à améliorer la connaissance des patients sur les signes et symptômes pertinents permettant la détection/identification précoce des potentiels effets indésirables d'origine immunologique et à leur indiquer quand ils doivent consulter un médecin. Elle comporte également des espaces pour y indiquer les coordonnées du médecin et pour alerter les autres médecins que le patient est traité par Tevimbra. La carte patient est conçue pour être portée en permanence par le patient et présentée à tout professionnel de santé susceptible de l'aider.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer dans chaque État membre où Tevimbra est commercialisé que tous les professionnels de santé et patients/soignants susceptibles de prescrire et d'utiliser Tevimbra aient accès/disposent de la carte patient, diffusée par l'intermédiaire des professionnels de santé.

La carte patient doit contenir les éléments clés suivants :

- une description des principaux signes ou symptômes des effets indésirables d'origine immunologique (pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, endocrinopathies, réactions cutanées sévères d'origine immunologique, néphrite et autres effets indésirables d'origine immunologique) et réactions liées à la perfusion ainsi que l'importance de les communiquer immédiatement à leur médecin traitant si ces symptômes surviennent ;
- l'importance de ne pas essayer de traiter soi-même les symptômes sans consulter d'abord leur professionnel de santé ;
- l'importance de porter sur soi en permanence la carte patient et de la montrer lors de toute visite médicale à un professionnel de santé autre que le médecin prescripteur (par exemple, des professionnels de santé intervenant en urgence) ;
- un message d'avertissement pour informer à tout moment les professionnels de santé qui traitent le patient, y compris en cas d'urgence, que le patient est traité par Tevimbra ;
- un rappel que tous les effets indésirables connus ou suspectés peuvent également être signalés aux autorités réglementaires locales ;
- les coordonnées du prescripteur de Tevimbra.

La carte patient rappelle aux patients les symptômes clés qui doivent être rapportés immédiatement au médecin.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tevimbra 100 mg solution à diluer pour perfusion
tislélizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon de 10 mL contient 100 mg de tislélizumab (100 mg/10 mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, tréhalose dihydraté, polysorbate 20, eau pour préparations injectables. Pour plus d'informations, consulter la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon
100 mg/10 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.
Usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, 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

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlande

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1758/001

1 flacon

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

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tevimbra 100 mg solution à diluer pour perfusion
tislélizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon de 10 mL contient 100 mg de tislélizumab (100 mg/10 mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, tréhalose dihydraté, polysorbate 20, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

Conditionnement multiple : 2 (2 × 1) flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.
Usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur, 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**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlande

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1758/002

2 (2 × 1) flacons

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

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tevimbra 100 mg solution à diluer pour perfusion
tislélizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon de 10 mL contient 100 mg de tislélizumab (100 mg/10 mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, tréhalose dihydraté, polysorbate 20, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon. Composant d'un conditionnement multiple. Ne doit pas être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.
Usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, 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**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlande

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1758/002

2 (2 × 1) flacons

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**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tevimbra 100 mg solution à diluer stérile
tislélizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon de 10 mL contient 100 mg de tislélizumab (100 mg/10 mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, tréhalose dihydraté, polysorbate 20, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

100 mg/10 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

IV après dilution
Usage unique
Lire la notice avant utilisation

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, 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

BeiGene Ireland Limited

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

EU/1/23/1758/001

1 flacon

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flacons

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Tevimbra 100 mg solution à diluer pour perfusion tislélizumab

▼ 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.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Il est important que vous gardiez avec vous la carte patient pendant le traitement.
- 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 Tevimbra et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Tevimbra
3. Comment utiliser Tevimbra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tevimbra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Tevimbra est un médicament contre le cancer qui contient la substance active tislélizumab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal, un type de protéine qui est conçu pour reconnaître et se fixer à une cible spécifique dans l'organisme, appelée récepteur « programmed death-1 » (PD-1) qui se trouve à la surface des lymphocytes T et B (types de globules blancs qui font partie du système immunitaire, les défenses naturelles de l'organisme). Lorsque PD-1 est activé par des cellules cancéreuses, il peut éteindre l'activité des lymphocytes T. En bloquant le PD-1, Tevimbra l'empêche d'éteindre l'activité de vos lymphocytes T, ce qui aide votre système immunitaire à lutter contre le cancer.

Tevimbra est utilisé chez les adultes pour traiter :

- Un type de cancer de l'œsophage appelé carcinome épidermoïde de l'œsophage qui s'est étendu à d'autres parties du corps, qui a déjà été traité par un traitement anticancéreux et qui ne peut pas être retiré par chirurgie.

Si vous avez des questions sur la façon dont Tevimbra fonctionne ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Tevimbra

Vous ne devez pas recevoir Tevimbra

- si vous êtes allergique au tislélizumab 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 de recevoir Tevimbra si vous avez ou avez eu :

- une maladie auto-immune (une affection dans laquelle le système de défense de l'organisme attaque les cellules normales)
- une inflammation du foie (hépatite) ou d'autres problèmes au niveau du foie

- une inflammation au niveau des reins (néphrite)
- une pneumonie ou une inflammation au niveau des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- une inflammation du gros intestin (colite)
- une éruption cutanée grave
- des troubles des glandes hormonales (notamment, les glandes surrénales, l'hypophyse et la thyroïde)
- un diabète de type 1
- une greffe d'organe solide
- une réaction liée à la perfusion

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, ou en cas de doute, parlez-en à votre médecin avant de recevoir Tevimbra.

Surveillez la survenue d'effets indésirables graves

Tevimbra peut avoir des effets indésirables graves, qui peuvent parfois mettre en jeu le pronostic vital et entraîner la mort. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces effets indésirables graves pendant le traitement par Tevimbra :

- une inflammation du foie (hépatite) ou d'autres problèmes au niveau du foie
- une inflammation au niveau des reins (néphrite)
- une inflammation au niveau des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- une inflammation du gros intestin (colite)
- des réactions cutanées sévères (incluant syndrome de Stevens-Johnson [SSJ] ou nécrolyse épidermique toxique [NET] : les symptômes peuvent inclure une fièvre, des symptômes semblables à ceux de la grippe, une éruption cutanée, des démangeaisons, des cloques ou bien des aphtes ou des ulcères sur d'autres surfaces humides
- des troubles des glandes hormonales (en particulier les glandes surrénales, l'hypophyse ou la thyroïde) : les symptômes peuvent inclure un rythme cardiaque rapide, une fatigue extrême, une prise ou une perte de poids, des sensations vertigineuses ou des évanouissements, une chute de cheveux, une sensation de froid, une constipation, des maux de tête qui ne disparaissent pas ou des maux de tête inhabituels
- un diabète de type 1
- une réaction liée à la perfusion
- une inflammation des muscles (myosite)
- une inflammation du muscle cardiaque (myocardite)
- une inflammation des articulations (arthrite)
- une maladie inflammatoire qui cause douleur et raideur au niveau des muscles, en particulier au niveau des épaules et des hanches (polymyalgie rhumatismale) : les symptômes peuvent inclure douleur dans les épaules, le cou, les bras, les fesses, les hanches ou les cuisses, raideur dans les zones atteintes, douleur ou raideur dans les poignets, les coudes ou les genoux
- une inflammation de la membrane entourant le cœur (péricardite)
- inflammation des nerfs : les symptômes peuvent inclure douleur, faiblesse et paralysie des extrémités (syndrome de Guillain-Barré)

- Pour plus d'informations sur les symptômes d'un des effets mentionnés ci-dessus, lisez la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Si vous avez des questions ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin.

Carte patient

Vous trouverez également les informations importantes de cette notice dans la carte patient qui vous a été remise par votre médecin. Vous devez toujours avoir avec vous la carte patient pour la montrer à un professionnel de santé en cas de signes et de symptômes pouvant indiquer la survenue d'effets indésirables d'origine immunologique (dont la liste figure ci-dessus dans la rubrique « Surveillez la survenue d'effets indésirables graves »). Cela permet un diagnostic rapide et l'instauration d'un traitement approprié.

Surveillance pendant votre traitement par Tevimbra

Votre médecin vous prescrira des examens (bilan de la fonction hépatique, bilan de la fonction rénale, examens radiologiques) avant le traitement et régulièrement pendant le traitement.

Votre médecin vous prescrira également des analyses de sang avant le traitement et régulièrement pendant le traitement par Tevimbra afin de surveiller les taux de sucre et d'hormones dans votre corps. En effet, le taux de sucre dans le sang et les taux d'hormones peuvent être affectés par Tevimbra.

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Tevimbra

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments à base de plantes et les médicaments obtenus sans ordonnance.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, notamment des corticoïdes (comme la prednisone), car ces médicaments peuvent interférer avec l'effet de Tevimbra. Néanmoins, lorsque vous aurez commencé le traitement par Tevimbra, votre médecin pourra vous prescrire des corticoïdes pour diminuer les effets indésirables éventuels.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser Tevimbra si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin le prescrit spécifiquement pour vous. Les effets de Tevimbra chez la femme enceinte ne sont pas connus, mais il est possible que la substance active, le tislélizumab, puisse nuire au bébé à naître.

- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant votre traitement par Tevimbra et pendant au moins 4 mois après la dernière dose administrée de Tevimbra.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, parlez-en à votre médecin.

On ne sait pas si Tevimbra passe dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Tevimbra et pendant au moins 4 mois après la dernière dose administrée de Tevimbra.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Tevimbra a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Une sensation de fatigue ou de faiblesse sont des effets indésirables possibles de Tevimbra. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines après avoir reçu Tevimbra, sauf si vous êtes sûr que vous vous sentez bien.

Tevimbra contient du sodium

Si vous suivez un régime à faible teneur en sodium (sel), parlez-en à votre médecin avant de recevoir Tevimbra. Ce médicament contient 1,6 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par mL de solution à diluer. Une seule perfusion de Tevimbra contient 32 mg de sodium dans deux flacons de 10 mL. Cela équivaut à 1,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser Tevimbra

Tevimbra vous sera administré à l'hôpital ou en clinique sous la supervision d'un médecin expérimenté.

- La dose usuelle recommandée de Tevimbra est de 200 mg, qui est donnée en perfusion intraveineuse (goutte à goutte dans une veine) toutes les 3 semaines.

- La première dose de Tevimbra sera administrée par perfusion sur une période de 60 minutes. Si la première dose est bien tolérée, la perfusion suivante pourra être administrée sur une période de 30 minutes.
- Votre médecin décidera du nombre de traitements dont vous avez besoin.

Si vous manquez une dose de Tevimbra

- Appelez immédiatement votre médecin pour programmer un nouveau rendez-vous.
- Il est très important que vous ne manquiez pas de dose de ce médicament.

Si vous arrêtez le traitement par Tevimbra

L'arrêt de votre traitement peut interrompre l'effet du médicament. N'arrêtez pas le traitement par Tevimbra sans en avoir discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur votre traitement ou sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin.

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.

Certains des effets indésirables de Tevimbra peuvent être graves (voir la liste sous « Surveillez la survenue d'effets indésirables graves » dans la rubrique 2 de cette notice). Si vous ressentez l'un de ces effets indésirables graves, **parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Tevimbra administré seul :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- Thyroïde insuffisamment active pouvant entraîner une fatigue, une prise de poids, des modifications de la peau et des cheveux (hypothyroïdie)
- Toux
- Eruption cutanée
- Démangeaisons (prurit)
- Fatigue
- Diminution de l'appétit
- Faiblesse, saignements spontanés ou ecchymoses (bleus) et infections fréquentes, fièvre, frissons et maux de gorge (anémie)
- Taux sanguin élevé de bilirubine, un produit de dégradation des globules rouges qui peut causer un jaunissement de la peau et des yeux, indiquant des problèmes hépatiques.
- Augmentation du taux sanguin d'aspartate aminotransférase, une enzyme du foie
- Augmentation du taux sanguin d'alanine aminotransférase, une enzyme du foie

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Pneumonie
- Diarrhée
- Nausées
- Saignements spontanés ou ecchymoses (bleus) (thrombocytopénie)
- Infections fréquentes, fièvre, frissons, maux de gorge ou ulcérations buccales dus à des infections (neutropénie ou lymphopénie)
- Sensation de malaise (nausées), vomissements, perte d'appétit, douleur du côté droit du ventre, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, somnolence, urines de couleur foncée, saignements ou ecchymoses (bleus) apparaissant plus facilement : symptômes possibles de problèmes au niveau du foie (hépatite)
- Douleur articulaire (arthralgie)
- Douleur musculaire (myalgie)

- Essoufflement, toux ou douleur thoracique : symptômes possibles de problèmes au niveau des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- Fatigue, gonflement à la base du cou, douleur à l'avant de la gorge : symptômes possibles de problèmes au niveau de la thyroïde (thyroïdite)
- Augmentation du taux de sucre dans le sang, soif, bouche sèche, besoin d'uriner plus fréquemment, fatigue, augmentation de l'appétit avec perte de poids, confusion, nausées, vomissements, haleine fruitée, difficulté respiratoire et peau sèche ou rouge : symptômes possibles d'un taux de sucre trop élevé dans le sang (hyperglycémie)
- Fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions (hyponatrémie)
- Faiblesse musculaire, spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal (hypokaliémie)
- Thyroïde trop active pouvant entraîner une hyperactivité, des sueurs, une perte de poids et une soif (hyperthyroïdie)
- Difficulté à respirer (dyspnée)
- Augmentation de la pression artérielle (hypertension)
- Plaies buccales ou aphtes s'accompagnant d'une inflammation des gencives (stomatite)
- Augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, une enzyme du foie
- Taux élevés de l'enzyme créatine kinase
- Taux élevés de créatinine

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Modification de la quantité ou de la couleur des urines, miction douloureuse, douleur dans la région des reins : symptômes possibles de problèmes au niveau des reins (néphrite)
- Diarrhée ou selles plus fréquentes qu'à l'accoutumée, selles noires ou collantes, présence de sang ou de mucus dans les selles, douleur intense ou sensibilité importante au niveau de l'estomac : symptômes possibles de problèmes intestinaux (colite)
- Douleur intense dans le haut de l'estomac, nausées, vomissements, fièvre, abdomen sensible : symptômes possibles de problèmes au niveau du pancréas (pancréatite)
- Taux de sucre dans le sang élevé, sensations de faim ou de soif plus importantes qu'à l'accoutumée, mictions plus fréquentes qu'à l'accoutumée : symptômes possibles d'un diabète
- Douleur, raideur ou faiblesse musculaire, douleur thoracique ou grande fatigue : symptômes possibles de problèmes musculaires (myosite)
- Douleur thoraciques, battements de cœur rapides ou anormaux, essoufflement au repos ou en activité, accumulation de liquide s'accompagnant d'un gonflement des jambes, des chevilles et des pieds, fatigue : symptômes possibles de problèmes au niveau du muscle cardiaque (myocardite)
- Douleur, raideur, gonflement ou rougeur au niveau des articulations, diminution de l'amplitude de mouvement des articulations : symptômes possibles de problèmes au niveau des articulations (arthrite)
- Rougeur, douleur et gonflement de l'œil : symptômes possibles de problèmes au niveau de l'uvéïte, la couche située sous le blanc du globe oculaire (uvéïte)
- Insuffisance surrénale (trouble dans lequel les glandes surrénales ne produisent pas suffisamment certaines hormones)
- Inflammation des nerfs : les symptômes peuvent inclure douleur, faiblesse et paralysie dans les extrémités (syndrome de Guillain-Barré).
- Frissons ou tremblements, démangeaisons ou éruptions cutanées, bouffées de chaleur, essoufflement ou respiration sifflante, sensations vertigineuses ou fièvre pouvant survenir pendant la perfusion ou jusqu'à 24 heures après la perfusion : symptômes possibles d'une réaction liée à la perfusion
- Taux sanguin faible de leucocytes
- Taux sanguins élevés d'hémoglobine, de potassium et de sodium
- Taux sanguin faible d'albumine

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Douleur thoracique, fièvre, toux, palpitations : symptômes possibles de problèmes affectant la membrane entourant le cœur (péricardite)

- Maux de tête fréquents, changements de la vision (vision faible ou double), fatigue et/ou faiblesse, confusion, diminution de la tension artérielle, sensations vertigineuses : symptômes possibles de problèmes au niveau de l'hypophyse (hypophysite)
- Démangeaisons ou desquamation de la peau, plaies cutanées : symptômes possibles de réactions cutanées sévères

Si vous remarquez l'un des symptômes suivants, vous devez arrêter de prendre Tevimbra et rechercher des soins médicaux immédiatement :

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Taches rougeâtres non surélevées, en forme de cible ou circulaires sur le tronc, souvent accompagnées de cloques en leur centre, de desquamation de la peau, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux (SSJ ou NET)

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 Tevimbra

Votre médecin, pharmacien ou infirmière est responsable de la conservation de ce médicament et de l'élimination correcte de tout produit non utilisé. Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de santé.

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.

Tevimbra ne contient pas de conservateur. La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Cette période de 24 heures inclut le stockage de la solution diluée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant une durée maximale de 20 heures, le temps nécessaire pour ramener la solution à température ambiante (25 °C ou moins) et le temps nécessaire pour effectuer la perfusion étant de 4 heures maximum.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de dilution permet de prévenir le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation de la solution diluée relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. La solution diluée ne doit pas être congelée.

Ne conservez aucune portion non utilisée de la solution pour perfusion en vue d'une utilisation ultérieure. 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 Tevimbra

- La substance active est le tislélizumab. Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de tislélizumab.
- Chaque flacon contient 100 mg de tislélizumab dans 10 mL de solution à diluer.

Les autres composants sont : citrate de sodium dihydraté (voir la rubrique 2 « Tevimbra contient du sodium »), acide citrique monohydraté, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, tréhalose dihydraté, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Tevimbra et contenu de l'emballage extérieur

Tevimbra solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre.

Tevimbra est disponible en conditionnements contenant 1 flacon et en conditionnements multiples contenant 2 flacons (2 boîtes de 1 flacon).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlande
Tél. +353 1 566 7660
Email : bg.ireland@beigene.com

Fabricant

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Netherlands
Pays-Bas

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 <https://www.ema.europa.eu>

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

Les flacons de Tevimbra sont à usage unique. Chaque flacon contient 100 mg de tislélizumab.

La solution pour perfusion diluée doit être préparée par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique.

Préparation de la solution pour perfusion

- Deux flacons de Tevimbra sont nécessaires pour chaque dose.
- Sortir les flacons du réfrigérateur, en prenant soin de ne pas les agiter.
- Avant administration, inspecter visuellement chaque flacon afin de vérifier l'absence de particules et de toute coloration anormale. La solution à diluer est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre. Ne pas utiliser un flacon si la solution est trouble, ou si des particules visibles ou une coloration anormale sont observées.
- Retourner les flacons doucement sans les agiter. Prélever la solution des deux flacons (soit une dose totale de 200 mg dans un volume de 20 mL) dans une seringue et la transférer dans une poche de perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), afin de préparer une solution diluée dont la concentration finale est comprise entre 2 et 5 mg/mL. Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement pour éviter la formation de mousse ou l'application d'une contrainte de cisaillement excessive à la solution.

Administration

- Administrer la solution diluée de Tevimbra par perfusion par le biais d'une ligne de perfusion intraveineuse dotée d'un filtre intégré ou ajouté de 0,2 micron ou 0,22 micron, stérile, apyrogène, à faible liaison protéique, d'une surface efficace de 10 cm² environ.
- La première perfusion doit être administrée sur une période de 60 minutes. Si elle est bien tolérée, les perfusions suivantes peuvent être administrées sur une période de 30 minutes.
- Ne pas administrer d'autres médicaments de façon concomitante dans la même ligne de perfusion.
- Tevimbra ne doit en aucun cas être administré par injection intraveineuse rapide ou en bolus.
- Tevimbra ne contient pas de conservateur. La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Cette période de 24 heures inclut le stockage de la solution diluée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant une durée maximale de 20 heures, le temps nécessaire pour ramener la solution à température ambiante (25 °C et moins) et le temps nécessaire pour effectuer la perfusion étant de 4 heures maximum. D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de dilution permet de prévenir le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation de la solution diluée relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.
- La solution diluée ne doit pas être congelée.
- Jeter toute portion non utilisée restant dans le flacon.
- La ligne de perfusion intraveineuse doit être rincée à la fin de la perfusion.
- Les flacons de Tevimbra sont à usage unique.