

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

IMDYLLTRA 1 mg poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion
IMDYLLTRA 10 mg poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

IMDYLLTRA 1 mg poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion

Un flacon de poudre contient 1 mg de tarlatamab.

La reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables permet d'obtenir une concentration finale de tarlatamab de 0,9 mg/mL.

IMDYLLTRA 10 mg poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion

Un flacon de poudre contient 10 mg de tarlatamab.

La reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables permet d'obtenir une concentration finale de tarlatamab de 2,4 mg/mL.

Le tarlatamab est produit à partir de cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

IMDYLLTRA contient 0,04 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 1 mg et 0,2 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 10 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion.

Poudre de tarlatamab (poudre pour solution à diluer) : poudre blanche à légèrement jaune.

Solution (stabilisant) : solution limpide, incolore à légèrement jaune, de pH 7,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

IMDYLLTRA est indiqué en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade étendu (CBPC-SE) qui nécessitent un traitement systémique après progression de la maladie pendant ou après un traitement de première ligne par chimiothérapie à base de platine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par IMDYLLTRA doit être instauré sous la direction et la supervision de médecins expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux. Il doit être administré dans un établissement de santé approprié. Voir le tableau 2 pour les médicaments concomitants recommandés.

Les patients doivent être surveillés dès le début de la perfusion, pendant 6 à 8 heures le jour 1 et le jour 8. Une surveillance supplémentaire, ainsi qu'une surveillance lors des perfusions ultérieures, est laissée à l'appréciation du médecin.

Le jour 1 et le jour 8, il convient de demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé approprié pendant 24 heures après chaque perfusion, accompagnés d'un aidant.

Les patients et les aidants doivent être informés des signes et symptômes du syndrome de relargage de cytokines (SRC) et du syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) avant la sortie de l'établissement de santé.

Posologie

Le schéma posologique recommandé pour IMDYLLTRA est d'une dose initiale de 1 mg le jour 1, suivie de 10 mg les jours 8 et 15, puis toutes les 2 semaines par la suite, comme indiqué dans le tableau 1.

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

Tableau 1. Schéma posologique recommandé pour IMDYLLTRA

Dose d'IMDYLLTRA	
Jour 1	1 mg
Jour 8	10 mg
Jour 15, puis toutes les 2 semaines par la suite	10 mg

Médicaments concomitants recommandés

Les médicaments concomitants pour l'administration d'IMDYLLTRA doivent être administrés comme indiqué dans le tableau 2 afin de réduire le risque de syndrome de relargage de cytokines (voir rubrique 4.4).

Tableau 2. Médicaments concomitants le jour 1 et le jour 8

Jour de traitement	Médicaments	Administration
Jour 1 et jour 8	Administrer 8 mg de dexaméthasone (ou équivalent) par voie intraveineuse	Dans l'heure précédant la perfusion d'IMDYLLTRA
	L'administration intraveineuse de 1 litre de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) est recommandée conformément aux recommandations de prise en charge	Immédiatement après la fin de la perfusion d'IMDYLLTRA

Reprise du traitement par IMDYLLTRA après un retard dans l'administration d'une dose

Si l'administration d'une dose d'IMDYLLTRA est retardée, le traitement doit être repris conformément aux recommandations figurant dans le tableau 3, et le schéma posologique doit être poursuivi en conséquence. Les médicaments concomitants recommandés doivent être administrés comme indiqué dans le tableau 2.

Tableau 3. Recommandations concernant la reprise du traitement par IMDYLLTRA après un retard dans l'administration d'une dose

Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose	Conduite à tenir^a
1 mg le jour 1	2 semaines ou moins (≤ 14 jours)	Administrer IMDYLLTRA 10 mg, puis reprendre le schéma posologique prévu.
	Supérieur à 2 semaines (> 14 jours)	Administrer IMDYLLTRA 1 mg. S'il est toléré, augmenter la dose à 10 mg une semaine plus tard. Puis reprendre le schéma posologique prévu.
10 mg le jour 8	3 semaines ou moins (≤ 21 jours)	Administrer IMDYLLTRA 10 mg, puis reprendre le schéma posologique prévu.
	Supérieur à 3 semaines (> 21 jours)	Administrer IMDYLLTRA 1 mg. S'il est toléré, augmenter la dose à 10 mg une semaine plus tard. Puis reprendre le schéma posologique prévu.
10 mg le jour 15, puis toutes les 2 semaines par la suite	4 semaines ou moins (≤ 28 jours)	Administrer IMDYLLTRA 10 mg, puis reprendre le schéma posologique prévu.
	Supérieur à 4 semaines (> 28 jours)	Administrer IMDYLLTRA 1 mg. S'il est toléré, augmenter la dose à 10 mg une semaine plus tard. Puis reprendre le schéma posologique prévu.

^a Administrer les médicaments concomitants recommandés avant et après les perfusions d'IMDYLLTRA le jour 1 et le jour 8, puis surveiller les patients en conséquence (voir tableau 2).

Modifications de dose et prise en charge des effets indésirables

Aucune réduction de la dose d'IMDYLLTRA n'est recommandée.

Voir le tableau 4 pour connaître les mesures recommandées pour la prise en charge du SRC, le tableau 5 pour les mesures recommandées pour la prise en charge de l'ICANS et le tableau 6 pour la prise en charge des autres effets indésirables.

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)

Le SRC doit être diagnostiqué sur la base du tableau clinique (voir rubrique 4.4). Les patients doivent être évalués et traités pour les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension. En cas de suspicion de SRC, celui-ci doit être pris en charge conformément aux recommandations du tableau 4. Les patients qui présentent un SRC de grade 2 ou supérieur (par exemple, une hypotension ne répondant pas à l'administration de liquides ou une hypoxie nécessitant une supplémentation en oxygène) doivent être surveillés pour détecter tout signe ou symptôme de SRC, notamment la fièvre, l'hypotension et l'hypoxie, à l'aide de l'oxymétrie de pouls ou de la télémétrie cardiaque selon le cas. En cas de SRC sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, un traitement par anti-IL-6 est recommandé, par exemple le tocilizumab, ainsi que l'admission en unité de soins intensifs (USI) pour un traitement de support.

Tableau 4. Directives relatives à la classification, à la modification de la dose et à la prise en charge du syndrome de relargage de cytokines^a

Grade du SRC	Symptômes caractéristiques	Modification de la dose d'IMDYLLTRA	Prise en charge
Grade 1	Symptômes nécessitant uniquement un traitement symptomatique (p. ex. fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sans hypotension ni hypoxie).	Suspendre IMDYLLTRA jusqu'à ce que l'événement soit résolu, puis reprendre IMDYLLTRA à la dose suivante prévue^b.	- Administrar un traitement antipyrétique symptomatique (p. ex. du paracétamol) contre la fièvre. - Envisager la dexaméthasone^c (ou équivalent) à une dose de 4 mg à 10 mg, par voie orale ou intraveineuse.
Grade 2	Symptômes nécessitant et répondant à une intervention modérée. - Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, - Hypotension répondant à l'administration de liquides, ne nécessitant pas de vasopresseurs et/ou - Hypoxie nécessitant une canule nasale à faible débit ou une insufflation (« <i>blow-by</i> »).	Suspendre IMDYLLTRA jusqu'à ce que l'événement soit résolu, puis reprendre IMDYLLTRA à la dose suivante prévue^b.	- Une hospitalisation est recommandée, avec surveillance de la fièvre, de l'hypotension et de l'hypoxie à l'aide de l'oxymétrie de pouls ou, selon l'indication, de la télémétrie cardiaque. - Administrar un traitement antipyrétique symptomatique (p. ex. du paracétamol) contre la fièvre. - Administrar une supplémentation en oxygène et des liquides par voie intraveineuse, selon l'indication. - Envisager la dexaméthasone^c (ou équivalent) à une dose de 8 mg, par voie orale ou intraveineuse. - Envisager le tocilizumab (ou équivalent). Lors de la reprise du traitement à la dose suivante prévue, surveiller les patients, selon l'appréciation du médecin, dans un établissement de santé approprié^b.

Grade du SRC	Symptômes caractéristiques	Modification de la dose d'IMDYLLTRA	Prise en charge
Grade 3	Symptômes sévères, définis par une température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ avec : • Instabilité hémodynamique nécessitant un vasopresseur (avec ou sans vasopressine) et/ou • Aggravation de l'hypoxie ou de la détresse respiratoire nécessitant une canule nasale à haut débit ($> 6\text{ L/min}$ d'oxygène) ou un masque facial.	• Suspendre IMDYLLTRA jusqu'à ce que l'évènement soit résolu, puis reprendre IMDYLLTRA à la dose suivante prévue^b. • En cas d'événements récurrents de grade 3, arrêter définitivement IMDYLLTRA.	En plus du traitement du grade 2 : • Une surveillance intensive est recommandée, p. ex. en unité de soins intensifs (USI). • Administrer de la dexaméthasone^c (ou équivalent) à une dose de 8 mg par voie intraveineuse toutes les 8 heures, jusqu'à 3 doses. • Soutien par vasopresseur en cas de besoin. • Oxygénothérapie à haut débit en cas de besoin. • Le tocilizumab (ou équivalent) est recommandé. • Avant la dose suivante, administrer les médicaments concomitants comme recommandé le jour 1 et le jour 8 (voir tableau 2). Lors de la reprise du traitement à la dose suivante prévue, surveiller les patients, selon l'appréciation du médecin, dans un établissement de santé approprié^b.

Grade du SRC	Symptômes caractéristiques	Modification de la dose d'IMDYLLTRA	Prise en charge
Grade 4	Symptômes mettant en jeu le pronostic vital, définis par une température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ avec : • Instabilité hémodynamique nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine) et/ou • Aggravation de l'hypoxie ou de la détresse respiratoire malgré l'administration d'oxygène nécessitant une ventilation en pression positive.	Arrêter définitivement IMDYLLTRA.	• Soins en unité de soins intensifs (USI). • Conformément au traitement de grade 3.

^a SRC d'après le consensus de classification (2019) de l'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT).

^b Voir tableau 3 pour les recommandations relatives à la reprise d'IMDYLLTRA après un retard dans l'administration d'une dose.

^c Diminuer progressivement la dose des corticoïdes conformément aux recommandations de prise en charge. USI = unité de soins intensifs

Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS)

Les patients doivent être surveillés pour détecter l'apparition des signes et symptômes d'ICANS. Les autres causes de symptômes neurologiques doivent être écartées. Des soins intensifs doivent être prodigués en cas de toxicités neurologiques sévères ou mettant en jeu le pronostic vital. En cas de suspicion d'ICANS, celui-ci doit être pris en charge conformément aux recommandations du tableau 5.

Tableau 5. Directives relatives à la classification, à la modification de la dose et à la prise en charge du syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité^a

Grade de l'ICANS ^a	Symptômes caractéristiques	Modification de la dose d'IMDYLLTRA	Prise en charge
Grade 1	Score ICE compris entre 7 et 9 ^b sans diminution du niveau de conscience.	• Suspendre IMDYLLTRA jusqu'à la résolution de l'ICANS, puis reprendre IMDYLLTRA à la dose suivante prévue^c.	• Soins de support.

Grade de l'ICANS ^a	Symptômes caractéristiques	Modification de la dose d'IMDYLLTRA	Prise en charge
Grade 2	Score ICE compris entre 3 et 6 ^b et/ou légère somnolence (se réveille au son de la voix).	Suspendre IMDYLLTRA jusqu'à la résolution de l'ICANS, puis reprendre IMDYLLTRA à la dose suivante prévue^c.	- Soins de support. - Dexaméthasone^d (ou équivalent) entre 8 mg et 10 mg par voie orale ou intraveineuse. - Si les symptômes s'aggravent, renouveler l'administration de dexaméthasone toutes les 12 heures, ou de méthylprednisolone^d (ou équivalent) à une dose de 1 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 12 heures. - Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation avec un neurologue et d'autres spécialistes pour une évaluation et une prise en charge complémentaires. - Surveiller les patients selon l'appréciation du médecin après l'administration de la dose suivante d'IMDYLLTRA^c.

Grade de l'ICANS ^a	Symptômes caractéristiques	Modification de la dose d'IMDYLLTRA	Prise en charge
Grade 3	Score ICE compris entre 0 et 2^b et/ou diminution du niveau de conscience (se réveille uniquement sous l'effet d'un stimulus tactile) et/ou toute crise épileptique clinique focale ou généralisée qui disparaît rapidement. Ou Crises épileptiques non convulsives à l'EEG se résolvant à la suite d'une intervention et/ou œdème focal ou local observé à l'imagerie cérébrale.	• Suspendre IMDYLLTRA jusqu'à la résolution de l'ICANS, puis reprendre IMDYLLTRA à la dose suivante prévue^c. • En l'absence d'amélioration jusqu'à atteindre un grade ≤ 1 dans les 7 jours, arrêter définitivement IMDYLLTRA. • En cas d'événements récurrents de grade 3, arrêter définitivement IMDYLLTRA.	• Une surveillance intensive est recommandée, p. ex. en unité de soins intensifs (USI). • Envisager une ventilation artificielle pour protéger les voies respiratoires. Administration de dexaméthasone^d (ou équivalent) à une dose de 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures ou de méthylprednisolone^d (ou équivalent) à une dose de 1 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 12 heures. • Envisager de renouveler l'imagerie cérébrale (TDM ou IRM) tous les 2 à 3 jours chez les patients présentant une neurotoxicité de grade ≥ 3 persistante. • Surveiller les patients selon l'appréciation du médecin après l'administration de la dose suivante d'IMDYLLTRA^c.

Grade de l'ICANS ^a	Symptômes caractéristiques	Modification de la dose d'IMDYLLTRA	Prise en charge
Grade 4	Score ICE de 0 ^b (le patient ne peut pas être réveillé et est incapable de réaliser l'évaluation ICE) et/ou stupeur ou coma et/ou convulsions prolongées (> 5 minutes) mettant en jeu le pronostic vital ou convulsions cliniques ou électriques répétées sans retour à l'état initial entre les crises et/ou œdème cérébral diffus à l'imagerie cérébrale, posture de décérébration ou de décortication ou œdème papillaire, paralysie du 6 ^{ème} nerf crânien ou triade de Cushing.	• Arrêter définitivement IMDYLLTRA.	• Soins en unité de soins intensifs (USI). • Envisager une ventilation artificielle pour protéger les voies respiratoires. • Corticoïdes à haute dose, tels que la méthylprednisolone^d 1 000 mg/jour en doses fractionnées par voie intraveineuse pendant 3 jours. • Envisager de renouveler l'imagerie cérébrale (TDM ou IRM) tous les 2 à 3 jours chez les patients présentant une neurotoxicité de grade ≥ 3 persistante. • Traiter l'état de mal épileptique convulsif conformément aux directives de l'établissement.

^a ICANS d'après le consensus de classification (2019) de l'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT).

^b Si le patient peut être réveillé et qu'il est capable de réaliser l'évaluation ICE (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*), évaluer : sa capacité à s'orienter (année, mois, ville, hôpital = 4 points) ; à nommer (nommer 3 objets, p. ex. montrer une horloge, un crayon, un bouton = 3 points) ; à suivre des consignes (p. ex. « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point) ; à écrire (capable d'écrire une phrase standard = 1 point) ; et son attention (compter à rebours de 10 en 10, à partir de 100 = 1 point). Si le patient ne peut pas être réveillé et est incapable de réaliser l'évaluation ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.

^c Voir tableau 3 pour les recommandations relatives à la reprise d'IMDYLLTRA après un retard dans l'administration d'une dose.

^d Diminuer progressivement la dose des corticoïdes conformément aux recommandations de prise en charge. EEG = électroencéphalogramme ; TDM = Tomodensitométrie ; IRM = imagerie par résonance magnétique

Neutropénie et autres effets indésirables

La neutropénie et les autres effets indésirables doivent être pris en charge conformément au tableau 6.

Tableau 6. Interruptions de traitement recommandées pour IMDYLLTRA dans la prise en charge des autres effets indésirables^{a,b}

Effets indésirables	Sévérité ^a	Modification de la dose ^b
Neutropénie (voir rubrique 4.4)	Grades 1 et 2	Aucune interruption de traitement nécessaire.
	Grade 3	Suspendre IMDYLLTRA pendant au moins 3 jours et jusqu'à ce que l'événement revienne à un grade ≤ 2, puis reprendre IMDYLLTRA. Envisager l'utilisation d'un G-CSF (facteur stimulant la prolifération des cellules de la lignée granuleuse).
	Grade 4	- Suspendre IMDYLLTRA pendant au moins 3 jours et jusqu'à ce que l'événement revienne à un grade ≤ 2, puis reprendre IMDYLLTRA. - Si l'événement dure plus de 7 jours ou si un événement de grade 4 se reproduit, arrêter définitivement IMDYLLTRA. Envisager l'utilisation d'un G-CSF (facteur stimulant la prolifération des cellules de la lignée granuleuse).
Hépatotoxicité (voir rubrique 4.4) ^c	Grade 3 Augmentation des taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine	Suspendre IMDYLLTRA jusqu'à amélioration à un grade ≤ 1.
	Grade 4 Augmentation des taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine	Arrêter définitivement IMDYLLTRA.
	ASAT ou ALAT $> 3 \times$ LSN avec bilirubine totale $> 2 \times$ LSN en l'absence d'autres causes	Arrêter définitivement IMDYLLTRA.
Autres effets indésirables (voir rubrique 4.8)	Grade 3 ou 4	Suspendre IMDYLLTRA jusqu'au retour à un grade ≤ 1 ou à l'état initial. Envisager un arrêt définitif si l'effet indésirable ne se résout pas dans un délai de 28 jours. Envisager un arrêt définitif en cas d'événements de grade 4.

^a Sévérité basée sur les critères de terminologie communs pour les événements indésirables du *National Cancer Institute* (NCI CTCAE), version 5.0.

^b Voir tableau 3 pour les recommandations relatives à la reprise d'IMDYLLTRA après un retard dans l'administration d'une dose.

^c Pour les patients présentant une élévation des taux d'enzymes hépatiques à l'inclusion, il convient d'utiliser les multiples des valeurs initiales pour l'évaluation de l'hépatotoxicité.

ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; LSN = limite supérieure de la normale

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). Des données limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. IMDYLLTRA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Aucune recommandation posologique ne peut être formulée pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). IMDYLLTRA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Aucune recommandation posologique ne peut être formulée pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère jusqu'au stade terminal de la maladie rénale.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'IMDYLLTRA dans la population pédiatrique pour le traitement du cancer bronchique à petites cellules.

Mode d'administration

IMDYLLTRA est destiné à une administration par voie intraveineuse.

IMDYLLTRA doit être reconstitué, puis dilué avant d'être administré par perfusion intraveineuse.

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

La ligne de perfusion ayant servi à la prémédication peut être utilisée pour l'administration d'IMDYLLTRA. Une purge de la ligne de perfusion doit être effectuée entre l'administration de médicaments concomitants et celle d'IMDYLLTRA.

Administrer l'intégralité du contenu d'IMDYLLTRA en perfusion intraveineuse d'une durée de 1 heure, à un débit constant, à l'aide d'une pompe à perfusion, voir tableau 7. La pompe doit être programmable, verrouillable, non élastomérique et équipée d'une alarme.

La ligne de perfusion est amorcée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) OU avec la préparation finale d'IMDYLLTRA.

À l'issue de la perfusion d'IMDYLLTRA, la ligne de perfusion intraveineuse doit être purgée pendant 3 à 5 minutes avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Tableau 7. Informations sur l'administration du tarlatamab

Durée de la perfusion pour une préparation intraveineuse de 250 mL	Débit de perfusion (mL/heure)
1 heure	250 mL/heure

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.

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)

L'administration de tarlatamab a été associée au SRC, dont des cas de SRC mettant en jeu le pronostic vital ou d'issue fatale, voir rubrique 4.8. Le SRC peut être associé à des symptômes tels que : fièvre, hypotension, hypoxie, fatigue, tachycardie, céphalées, frissons, nausées et vomissements.

Les patients et leurs aidants doivent être informés du risque de survenue d'un SRC après la sortie de l'établissement de santé et il convient de leur demander de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs.

Le tarlatamab doit être administré dans un établissement de santé équipé pour surveiller et prendre en charge le SRC. Il convient de s'assurer que les patients sont euvoémiques avant de commencer les perfusions. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter les signes et symptômes de SRC lors de l'initiation du traitement par tarlatamab. Pour atténuer le risque de SRC, il est important de commencer le traitement par tarlatamab à la dose initiale recommandée dans le tableau 1.

Le SRC doit être pris en charge conformément aux recommandations du tableau 4.

Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS)

L'administration de tarlatamab a été associée à l'ICANS, dont des cas d'ICANS mettant en jeu le pronostic vital ou d'issue fatale, voir rubrique 4.8. L'ICANS peut survenir jusqu'à plusieurs semaines après l'administration de tarlatamab. Les effets indésirables qui peuvent être associés à l'ICANS comprennent : céphalées, encéphalopathie, confusion, délire, convulsions, ataxie, neurotoxicité et tremblements. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'un ICANS pendant le traitement par tarlatamab.

Les patients et leurs aidants doivent être informés du risque d'apparition d'un ICANS après la sortie de l'établissement de santé et il convient de leur demander de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs.

L'ICANS doit être pris en charge conformément aux recommandations du tableau 5.

Neutropénie

L'administration de tarlatamab a été associée à la neutropénie, voir rubrique 4.8. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter les signes et symptômes de neutropénie pendant le traitement par tarlatamab.

La neutropénie doit être prise en charge conformément aux recommandations du tableau 6.

Infections

Des infections graves, dont des infections mettant en jeu le pronostic vital et des infections d'issue fatale, ont été signalées chez des patients traités par tarlatamab. Les infections les plus fréquentes comprennent la pneumonie, l'infection des voies urinaires, la COVID-19, l'infection des voies

aériennes supérieures, l'infection de l'appareil respiratoire, l'infection à Candida, la candidose orale et la rhinopharyngite.

Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'infections avant et pendant le traitement par tarlatamab.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, rarement sévères, ont été signalées chez des patients traités par tarlatamab. Les signes et symptômes cliniques d'hypersensibilité peuvent inclure, sans s'y limiter, une éruption cutanée et un bronchospasme. Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'hypersensibilité pendant le traitement par tarlatamab et être pris en charge selon les indications cliniques. Il convient d'envisager de suspendre ou d'arrêter définitivement le tarlatamab selon la sévérité de l'événement, voir le tableau 6 pour la prise en charge des autres effets indésirables.

Hépatotoxicité

L'administration de tarlatamab a été associée à une augmentation des enzymes hépatiques. Cette augmentation peut survenir avec ou sans SRC concomitant.

Les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être surveillés avant le traitement par tarlatamab et selon les indications cliniques. Les toxicités potentielles doivent être prises en charge conformément aux recommandations du tableau 6.

Femmes en âge de procréer/contraception

Le statut de grossesse des femmes en âge de procréer doit être vérifié avant l'initiation du traitement par tarlatamab. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre jusqu'à 2 mois après la dernière dose de tarlatamab (voir rubrique 4.6).

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 0,04 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 1 mg et 0,2 mg dans chaque flacon de 10 mg. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'instauration du traitement par tarlatamab entraîne une libération transitoire de cytokines susceptibles d'inhiber les enzymes CYP450 et d'augmenter l'exposition aux substrats du CYP administrés de façon concomitante. Les patients traités concomitamment par des substrats du CYP450, en particulier ceux présentant une marge thérapeutique étroite, doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'événements indésirables connus. La dose du médicament concomitant doit être ajustée si nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par tarlatamab.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du tarlatamab chez les femmes enceintes.

Une étude de toxicité sur la reproduction menée chez la souris à l'aide de la molécule murine de substitution muS757 a mis en évidence un passage transplacentaire de muS757 (voir rubrique 5.3). En raison de son mécanisme d'action et du risque potentiel de développer des effets indésirables (tel que le SRC) après exposition au tarlatamab, celui-ci peut être nocif pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.1).

Le tarlatamab n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Le statut de grossesse des femmes en âge de procréer doit être vérifié avant l'instauration du traitement par tarlatamab.

Allaitement

On ne sait pas si le tarlatamab est excrété dans le lait maternel. Dans la mesure où de nombreux médicaments, y compris les anticorps, peuvent être excrétés dans le lait maternel, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par tarlatamab et pendant au moins 2 mois après la dernière dose.

Fertilité

Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet du tarlatamab sur la fertilité.

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

En raison du risque d'événements neurologiques associés à l'ICANS à la suite d'une perfusion de tarlatamab, le tarlatamab peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En cas de symptômes neurologiques, les patients doivent être informés qu'ils doivent s'abstenir de conduire et d'effectuer toute activité nécessitant une vigilance particulière, telle que l'utilisation de machines lourdes ou potentiellement dangereuses, jusqu'à la résolution de ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'IMDYLLTRA a été évaluée chez 473 patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) ayant reçu la dose cible de 10 mg de tarlatamab en monothérapie dans les études cliniques.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : SRC (56,7 %), diminution de l'appétit (36,4 %), fièvre (31,9 %), dysgueusie (31,3 %), constipation (30,4 %), anémie (30,0 %), fatigue (29,8 %), nausée (24,9 %), asthénie (19,0 %), neutropénie (16,9 %), hyponatrémie (16,7 %), céphalée (16,3 %), lymphopénie (15,6 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents sont le SRC (19,7 %) et la fièvre (4,7 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence des effets indésirables est basée sur des données groupées provenant d'une étude clinique de phase I, d'une étude clinique de phase II et d'une étude clinique de

phase III menées auprès de 473 patients. La durée médiane d'exposition était de 18,0 semaines (intervalle : de 0,1 à 175,1 semaines).

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence 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 ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 8. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Très fréquent	Fréquent
	Neutropénie ^{a, c}	Très fréquent	Fréquent
	Lymphopénie ^b	Très fréquent	Très fréquent
	Thrombopénie	Fréquent	Peu fréquent
	Leucopénie	Fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Constipation	Très fréquent	Peu fréquent
	Nausée	Très fréquent	Peu fréquent
	Vomissement	Très fréquent	Peu fréquent
	Diarrhée	Très fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très fréquent	Peu fréquent
	Fatigue	Très fréquent	Fréquent
	Asthénie	Très fréquent	Fréquent
	Frissons	Fréquent	Aucun signalement
Affections du système immunitaire	Syndrome de relargage de cytokines ^c	Très fréquent	Fréquent
Investigations	Poids diminué	Très fréquent	Fréquent
	Alanine aminotransférase augmentée	Très fréquent	Fréquent
	Aspartate aminotransférase augmentée	Fréquent	Fréquent
	Globules blancs diminués	Fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Très fréquent	Fréquent
	Hyponatrémie	Très fréquent	Fréquent
	Hypokaliémie	Très fréquent	Fréquent
	Hypomagnésémie	Fréquent	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie	Fréquent	Aucun signalement

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
Affections du système nerveux	Dysgueusie	Très fréquent	Aucun signalement
	Céphalée	Très fréquent	Aucun signalement
	Sensation vertigineuse	Fréquent	Aucun signalement
	Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité ^c	Fréquent	Peu fréquent
	Tremblements	Fréquent	Aucun signalement
	Neurotoxicité	Peu fréquent	Aucun signalement
	Convulsions	Peu fréquent	Peu fréquent
	Ataxie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Encéphalopathie	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections psychiatriques	État confusionnel	Fréquent	Peu fréquent
	Délire	Fréquent	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Très fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Très fréquent	Peu fréquent
	Éruption cutanée	Fréquent	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypotension	Fréquent	Fréquent
	Hypertension	Fréquent	Fréquent

^a Comprend les neutrophiles diminués.

^b Comprend les lymphocytes diminués.

^c Des informations complémentaires figurent dans la rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés ».

Description d'effets indésirables sélectionnés

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)

Dans les études cliniques présentant les données de sécurité regroupées de 473 patients atteints de CBPC ayant reçu IMDYLLTRA 1 mg en première dose puis 10 mg pour la deuxième dose et les doses suivantes, un SRC est survenu chez 56,7 % des patients, dont 39,3 % de grade 1, 15,4 % de grade 2, 1,7 % de grade 3 et 0,2 % de grade 4. Des événements graves de SRC ont été rapportés chez 19,7 % des patients. Après la première dose d'IMDYLLTRA, 41,4 % des patients ont présenté un SRC de tout grade et après la seconde dose, 34,0 % des patients ont présenté un SRC de tout grade. La majorité des événements de SRC sont survenus après les deux premières doses avec 8,5 % des patients présentant un SRC après la troisième dose ou ultérieurement. Après la perfusion du jour 1, 13,7 % des patients ont présenté un SRC de grade ≥ 2 . Après la perfusion du jour 8, 4,4 % des patients ont présenté un SRC de grade ≥ 2 . Le délai médian entre la dose la plus récente d'IMDYLLTRA et la première apparition d'un SRC était de 15,9 heures (intervalle : 9,0 à 26,5 heures). Pour les événements de grade 1 ayant évolué vers un grade 2 ou supérieur, le délai médian entre l'événement de grade 1 et l'événement de grade 2 ou supérieur était de 22,1 heures (intervalle interquartile : 8,5 à 31,6 heures). Le syndrome de relargage de cytokines a entraîné l'interruption du traitement et/ou une modification de la dose chez 2,1 % des patients et un arrêt du tarlatamab chez 0,6 % des patients.

Des cas mortels de SRC ont été rapportés après la mise sur le marché.

Pour la prise en charge clinique du SRC, voir la rubrique 4.4.

Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS)

Le tarlatamab peut provoquer un ICANS, y compris des événements mettant en jeu le pronostic vital ou d'issue fatale.

Dans les études cliniques présentant les données de sécurité regroupées de 473 patients atteints de CBPC ayant reçu IMDYLLTRA à la dose de 10 mg, un ICANS a été signalé chez 4,7 % des patients. Le délai médian entre la première dose d'IMDYLLTRA et la première survenue d'un ICANS était de 9,0 jours (intervalle interquartile : 2 à 13 jours). Le délai médian de résolution de l'ICANS était de 4 jours (intervalle interquartile : 2 à 8 jours).

Pour la prise en charge clinique de l'ICANS, voir la rubrique 4.4.

Neutropénie

Dans les études cliniques présentant les données de sécurité regroupées de 473 patients atteints de CBPC ayant reçu IMDYLLTRA à la dose de 10 mg, une neutropénie est survenue chez 16,9 % des patients, dont 8,2 % ont présenté des événements de grade 3 ou de grade 4. Le délai médian entre la première dose d'IMDYLLTRA et la première survenue d'une neutropénie était de 43 jours (intervalle : 29 à 109 jours). Une neutropénie ayant entraîné une interruption de traitement est survenue chez 3,2 % des patients ; aucune n'a conduit à un arrêt du traitement. Un traitement par G-CSF a été requis chez 6 % des patients.

Pour la prise en charge clinique de la neutropénie, voir la rubrique 4.4.

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

Des doses allant jusqu'à 100 mg toutes les 2 semaines et 200 mg toutes les 3 semaines ont été évaluées lors des études cliniques. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et doit recevoir un traitement symptomatique, ainsi que des mesures de support si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicaments, Code ATC : L01FX33

Mécanisme d'action

Le tarlatamab est un anticorps bispécifique ciblant la protéine DLL3 (Delta-like ligand 3) et engageant les lymphocytes T via CD3. Il se lie au DLL3 exprimé à la surface des cellules tumorales et au CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T. La liaison bispécifique du tarlatamab aux lymphocytes T et aux cellules tumorales exprimant DLL3 induit l'activation des lymphocytes T, la production de cytokines inflammatoires et la libération de protéines cytotoxiques, ce qui entraîne la lyse ciblée des cellules tumorales.

Effets pharmacodynamiques

La réponse pharmacodynamique après une perfusion unique de tarlatamab a été caractérisée par une redistribution et une activation des lymphocytes T, ainsi qu'une élévation transitoire des cytokines. Une redistribution des lymphocytes T périphériques (c.-à-d. adhésion des lymphocytes T à l'endothélium vasculaire et/ou transmigration vers les tissus) a été observée dans les 24 heures suivant l'administration de la dose initiale de tarlatamab de 1 mg le jour 1. Le nombre de lymphocytes T a diminué dans les 6 heures suivant la perfusion, puis est revenu au niveau initial chez la majorité des patients avant la perfusion suivante le jour 8.

Les concentrations sériques en cytokines IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ et TNF- α ont présenté une élévation transitoire après l'administration de la dose initiale de tarlatamab de 1 mg le jour 1. Les concentrations en cytokines ont atteint un pic au cours des 2 premiers jours suivant le début de la perfusion de tarlatamab, puis sont généralement revenues aux niveaux initiaux avant la perfusion suivante le jour 8. Lors des administrations ultérieures, l'élévation des concentrations en cytokines a été observée chez un plus petit nombre de patients, avec une intensité moindre par rapport à la perfusion initiale du jour 1.

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été fréquemment détectés. Aucune preuve d'un impact des AAM sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité n'a été observée ; toutefois, les données restent limitées.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude DeLLphi-304

L'efficacité d'IMDYLLTRA a été étudiée dans une étude clinique de phase III randomisée, en ouvert, multicentrique (étude DeLLphi-304). Les patients éligibles devaient être atteints d'un CBPC avec progression de la maladie après un traitement à base de platine. Dans les régions où le traitement systémique standard de première intention pour les patients atteints d'une maladie à un stade étendu incluait une chimiothérapie à base de platine en association avec un inhibiteur de PD-(L)1, les patients devaient soit avoir présenté un échec au traitement par inhibiteur de PD-(L)1 dans le cadre de leur traitement systémique de première intention, soit être inéligibles à un traitement par inhibiteur de PD-(L)1. De plus, les patients devaient avoir un score de performance de l'ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou 1 et au moins une lésion mesurable telle que définie par les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST v1.1). L'étude a exclu les patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques ou une immunodéficience active.

Au total, 509 patients ont été inclus et randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir soit IMDYLLTRA, soit un traitement standard par chimiothérapie. 254 patients ont été randomisés dans le groupe IMDYLLTRA, recevant une dose initiale de 1 mg le jour 1 du cycle 1, suivie de 10 mg aux jours 8 et 15, puis toutes les 2 semaines dans un cycle de 28 jours, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le traitement standard par chimiothérapie comprenait le topotécan (n = 185), la lurbinectédine (n = 47) ou l'amrubicine (n = 23). La randomisation a été stratifiée selon l'exposition à un traitement antérieur par anti-PD-(L)1 (oui ou non), le statut de sensibilité au platine (intervalle sans chimiothérapie ≥ 180 jours, < 180 et ≥ 90 jours, ou < 90 jours), la présence (antérieure ou actuelle) de métastases cérébrales (oui ou non) et le traitement standard (topotécan/amrubicine ou lurbinectédine). Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines, puis toutes les 12 semaines par la suite.

À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie dans la population étudiée étaient les suivantes : âge médian de 65 ans (intervalle : 20 à 86 ans) ; 41,3 % âgés de 65 à 74 ans ; 10,8 % âgés de 75 ans ou plus ; 69 % d'hommes ; 57,2 % de patients d'origine caucasienne et 40,1 % de patients d'origine asiatique ; 32 % avec un score de performance ECOG de 0 et 67,2 % avec

un score de performance ECOG de 1 ; 91 % des patients présentaient une maladie métastatique à l'inclusion ; 44,8 % présentaient des métastases cérébrales à l'inclusion ; 35,2 % présentaient des métastases hépatiques à l'inclusion. 68,8 % des patients étaient d'anciens fumeurs, 20,6 % des fumeurs et 10,6 % n'avaient jamais fumé. Tous les patients avaient reçu au moins un traitement antérieur par chimiothérapie à base de platine (intervalle : 1 à 3 lignes) ; 97,6 % des patients avaient reçu un seul traitement antérieur ; 70,7 % avaient reçu un traitement antérieur par anti-PD-(L)1 ; 223 patients (43,8 %) présentaient un intervalle sans chimiothérapie < 90 jours après la fin du traitement de première ligne à base de platine, tandis que 286 patients (56,2 %) présentaient un intervalle sans chimiothérapie ≥ 90 jours.

Le critère d'efficacité principal était la survie globale (SG). Les principaux critères d'efficacité secondaires étaient la survie sans progression (SSP) d'après l'évaluation de l'investigateur selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST v1.1) et certains résultats rapportés par les patients (*Patient-reported outcomes* [PROs]). D'autres critères d'évaluation comprenaient le taux de réponse objective (TRO) d'après l'évaluation de l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.

Les patients ont reçu un nombre médian de 5 cycles de traitement par IMDYLLTRA (intervalle : 1 à 19 cycles), et un nombre médian de 4 cycles de traitement standard (intervalle : 1 à 21 cycles).

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 9 et la figure 1. La durée médiane de suivi (IC à 95 %) pour la SG était de 11,2 mois (10,4 ; 12,1) dans le groupe recevant le tarlatamab et de 11,7 mois (10,6 ; 12,3) dans le groupe recevant le traitement standard par chimiothérapie. La durée médiane de suivi (IC à 95 %) pour la SSP était de 11,0 mois (8,5 ; 11,2) pour le tarlatamab et de 9,7 mois (8,4 ; 11,1) pour le traitement standard par chimiothérapie.

Tableau 9. Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un CBPC dans l'étude DeLLphi-304

Paramètre d'efficacité	IMDYLLTRA (N = 254)	Traitement standard (N = 255)
Survie globale (SG)		
Décès (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Médiane ^a en mois (IC à 95 %)	13,6 (11,1 ; NE)	8,3 (7,0 ; 10,2)
Hazard ratio ^b (IC à 95 %)	0,60 (0,47 ; 0,77)	
Valeur p (<i>log-rank</i> stratifié)	< 0,001	
Survie sans progression (SSP) ^c		
Évènements (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Médiane ^a en mois (IC à 95 %)	4,2 (3,0 ; 4,4)	3,2 (2,9 ; 4,2)
Hazard ratio ^b (IC à 95 %)	0,72 (0,59 ; 0,88)	
Valeur p (<i>log-rank</i> stratifié)	< 0,001	
Taux de réponse objective (TRO) ^c		
TRO, %	35,0	20,4

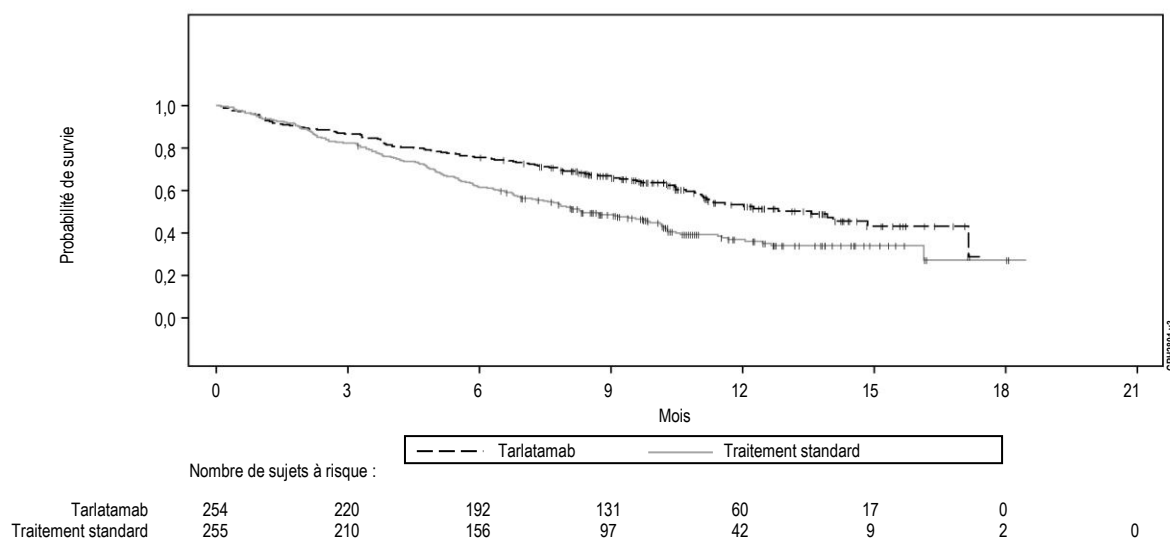
^a Selon les estimations de Kaplan-Meier.

^b Rapport de risque (Hazard ratio) basé sur le modèle de risques proportionnels de Cox stratifié.

^c SSP, TRO d'après l'évaluation de l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.

IC = intervalle de confiance ; N = nombre ; NE = non estimable

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population d'analyse en ITT)



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le tarlatamab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement du cancer bronchique à petites cellules (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des analyses pharmacocinétiques (PK) de population du tarlatamab chez des patients adultes ($n = 702$) atteints d'un CBPC avancé précédemment traité ont été réalisées afin de caractériser l'évolution temporelle des concentrations sériques de tarlatamab après administration intraveineuse, de quantifier la variabilité interindividuelle et d'évaluer les effets de covariables spécifiques aux patients sur les paramètres PK du tarlatamab.

La concentration sérique maximale ($C_{\max}$), la concentration sérique résiduelle ($C_{\text{rés}}$) et l'aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps à l'état d'équilibre (ASC_{tau}) du tarlatamab ont augmenté proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses évalué compris entre 1 mg et 100 mg toutes les 2 semaines (soit 10 fois la dose recommandée). Un état d'équilibre approximatif des expositions sériques au tarlatamab a été atteint au jour 15 du cycle 2.

Distribution

La valeur typique (CV% inter-sujets) du volume de distribution central est de 3,23 L (38 %) et celle du volume de distribution à l'état d'équilibre est de 8,19 L, telles qu'estimées par l'analyse PK de population.

Biotransformation

La voie métabolique du tarlatamab n'a pas été caractérisée. Comme d'autres protéines thérapeutiques, il est attendu que le tarlatamab soit dégradé en petits peptides et acides aminés via des voies cataboliques.

Élimination

La clairance systémique (CV% inter-sujets) était de 0,728 L/jour (34 %) et la demi-vie d'élimination terminale était d'environ 10,6 jours chez les sujets atteints de CBPC, telles qu'estimées par l'analyse PK de population.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative de la clairance du tarlatamab n'a été observée en fonction de l'âge (intervalle : 20 à 86 ans), du poids corporel (intervalle : 35 à 149 kg), du sexe, de l'origine ethnique, d'une insuffisance rénale légère ou modérée ($\text{DFGe} \geq 30 \text{ mL/min}$) ou d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq$ limite supérieure de la normale [LSN] et ASAT $>$ LSN). Des données limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'être humain.

Génotoxicité et carcinogénicité

Aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été menée avec le tarlatamab.

Altération de la fertilité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets du tarlatamab sur la fertilité.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Une étude de toxicité sur la reproduction menée chez la souris à l'aide de la molécule murine de substitution muS757 a mis en évidence un passage transplacentaire de muS757 et n'a pas induit de toxicité embryo-fœtale ni de tératogénicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Acide glutamique

Saccharose

Polysorbate 80 (E433)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Solution (stabilisant)

Acide citrique monohydraté (E330)

Chlorhydrate de lysine

Polysorbate 80 (E433)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité connue.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans.

Solution diluée pour perfusion intraveineuse (poche de perfusion)

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 8 heures à une température comprise entre 20 °C et 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution et la dilution ont été réalisées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

IMDYLLTRA existe en deux configurations de conditionnement. Chaque boîte d'IMDYLLTRA contient 1 flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion et 2 flacons de solution (stabilisant).

IMDYLLTRA 1 mg poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion

- 1 mg de poudre de tarlatamab dans un flacon en verre de type 1, muni d'un bouchon en élastomère, d'une capsule en aluminium et d'un opercule gris de type *flip-off*
- 7 mL de solution dans un flacon en verre de type 1, muni d'un bouchon en élastomère, d'une capsule en aluminium et d'un opercule blanc de type *flip-off*

IMDYLLTRA 10 mg poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion

- 10 mg de poudre de tarlatamab dans un flacon en verre de type 1, muni d'un bouchon en élastomère, d'une capsule en aluminium et d'un opercule orange de type *flip-off*
- 7 mL de solution dans un flacon en verre de type 1, muni d'un bouchon en élastomère, d'une capsule en aluminium et d'un opercule blanc de type *flip-off*

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation aseptique

Respecter strictement une technique aseptique lors de la préparation de la solution pour perfusion, car les flacons de tarlatamab ne contiennent pas de conservateurs antimicrobiens.

Autres instructions

- **La reconstitution d'IMDYLLTRA se fait avec de l'eau pour préparations injectables. Ne pas utiliser la solution (stabilisant) pour reconstituer IMDYLLTRA.** La solution (stabilisant) est utilisée pour enrober la poche de perfusion avant l'ajout d'IMDYLLTRA reconstitué afin d'empêcher l'adsorption d'IMDYLLTRA sur la poche et la ligne de perfusion.
- Les poches de perfusion composées d'éthylène-acétate de vinyle (EVA), de polyoléfine et de polychlorure de vinyle (PVC) sont compatibles avec le tarlatamab dans les conditions d'administration spécifiées.
- Les matériaux de la ligne de perfusion et du cathéter composés de polyoléfine, de PVC et de polyuréthane, sont compatibles avec le tarlatamab dans les conditions d'administration spécifiées.
- L'utilisation d'un dispositif de transfert en système fermé (*Closed System Transfer Device* ou CSTD) n'est pas recommandée en raison du risque potentiel d'erreur médicamenteuse. Aucun test de compatibilité des CSTD avec adaptateur pour flacon n'a été réalisé avec IMDYLLTRA.

Préparation de la solution pour perfusion

Reconstitution du tarlatamab

Tableau 10. Volume d'eau pour préparations injectables nécessaire pour reconstituer IMDYLLTRA^a

Dosage du flacon d'IMDYLLTRA	Volume d'eau pour préparations injectables nécessaire pour reconstituer IMDYLLTRA	Concentration finale
1 mg	1,3 mL	0,9 mg/mL
10 mg	4,4 mL	2,4 mg/mL

^a Chaque flacon contient un sursuppléage permettant de prélever 1,1 mL (flacon de 1 mg) ou 4,2 mL (flacon de 10 mg) après reconstitution, afin de garantir une administration à la concentration indiquée sur l'étiquette du flacon.

1. Transférer le volume d'eau pour préparations injectables requis (voir tableau 10) dans le flacon de tarlatamab pour obtenir une concentration finale de tarlatamab de 0,9 mg/mL (flacon de 1 mg) ou de 2,4 mg/mL (flacon de 10 mg). Orienter l'eau le long des parois du flacon d'IMDYLLTRA et non pas directement sur la poudre lyophilisée.
 - **Ne pas utiliser la solution (stabilisant) pour reconstituer IMDYLLTRA.**
2. Faire doucement tourner le contenu. **Ne pas agiter.**
3. Inspecter visuellement la solution pour vérifier qu'elle est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Ne pas** utiliser si la solution est trouble ou contient des particules.

Préparation de la poche de perfusion d'IMDYLLTRA

Tableau 11. Guide de préparation pour une perfusion de 1 heure

Dosage du flacon d'IMDYLLTRA	Dose d'IMDYLLTRA	Volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à prélever dans la poche de perfusion	Volume de solution (stabilisant) à ajouter à la poche de perfusion	Volume d'IMDYLLTRA reconstitué à ajouter à la poche de perfusion
1 mg	1 mg	14 mL	13 mL	1,1 mL
10 mg	10 mg	17 mL	13 mL	4,2 mL

Note : les concentrations finales dans les flacons de différents dosages ne sont PAS les mêmes après reconstitution.

1. Utiliser une poche de perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
2. Prélever le volume requis de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans la poche de perfusion préremplie puis l'éliminer (voir tableau 11). Ne pas tenir compte d'un éventuel surremplissage dans la poche de perfusion.
3. Ajouter la solution (stabilisant).
 - Pour enrober la poche de perfusion, transférer 13 mL de la solution (stabilisant) dans la poche de perfusion contenant la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
 - Mélanger délicatement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. **Ne pas agiter.**
4. Ajouter IMDYLLTRA reconstitué.
 - Transférer le volume requis d'IMDYLLTRA reconstitué dans la poche de perfusion stabilisée contenant la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et la solution (stabilisant). Voir tableau 11.
 - Mélanger délicatement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. **Ne pas agiter.**
5. Retirer l'air de la poche de perfusion à l'aide d'une seringue vide pour éviter la formation de mousse.
6. Amorcer la ligne de perfusion avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou avec le produit final préparé provenant de la poche de perfusion.

La durée de conservation définie dans la rubrique 6.3 comprend la durée totale autorisée depuis le moment de la reconstitution du premier flacon jusqu'à la fin de l'administration. Après retrait du réfrigérateur, laisser la poche de perfusion atteindre la température ambiante et administrer la solution de perfusion d'IMDYLLTRA diluée en respectant la durée de conservation à température ambiante autorisée (incluant la durée de perfusion). Si la poche de perfusion de tarlatamab préparée n'est pas administrée dans les délais et aux températures indiqués, elle doit être éliminée ; elle ne doit pas être réfrigérée de nouveau.

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

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

EU/1/26/2033/001
EU/1/26/2033/002

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

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) 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(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE
ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
Breda 4817 ZK
Pays-Bas

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

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 l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

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 le lancement d'IMDYLLTRA dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme éducatif, y compris des supports de communication, des modalités de distribution et de tout autre aspect du programme.

Le programme éducatif vise à informer les patients et les aidants sur les risques importants identifiés de syndrome de relargage de cytokines (SRC) et de syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) associés à IMDYLLTRA.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que, dans chaque État membre où IMDYLLTRA est commercialisé, tous les patients/aidants susceptibles d'utiliser IMDYLLTRA aient accès à une carte patient ou en reçoivent une. La carte patient inclura les messages clés suivants :

- Une description des principaux signes et symptômes du SRC et de l'ICANS.
- Une description des situations dans lesquelles il convient de consulter en urgence un professionnel de santé ou de demander une aide d'urgence, en cas d'apparition de signes et de symptômes d'un SRC ou d'un ICANS.
- Un rappel indiquant que les patients doivent rester à proximité d'un établissement de santé pendant 24 heures à partir du début de chaque perfusion d'IMDYLLTRA le jour 1 et le jour 8, et être accompagnés d'un aidant.
- Les coordonnées du médecin prescripteur.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

IMDYLLTRA 1 mg poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion
tarlatamab

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

Un flacon de poudre contient 1 mg de tarlatamab.
Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, chaque flacon contient 0,9 mg/mL de tarlatamab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : saccharose, polysorbate 80 (E433), acide glutamique et hydroxyde de sodium.
Solution (stabilisant) : acide citrique monohydraté (E330), chlorhydrate de lysine, polysorbate 80 (E433), hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion
1 flacon de poudre
2 flacons de solution (stabilisant). À ajouter uniquement à la poche de chlorure de sodium.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

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

Ne pas agiter la solution reconstituée.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.

Ne pas congeler.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Pays-Bas

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

EU/1/26/2033/001

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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE POUDRE

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

IMDYLLTRA 1 mg poudre pour solution à diluer
tarlatamab
IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

IMDYLLTRA 10 mg poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion
tarlatamab

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

Un flacon de poudre contient 10 mg de tarlatamab.
Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, chaque flacon contient 2,4 mg/mL de tarlatamab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : saccharose, polysorbate 80 (E433), acide glutamique et hydroxyde de sodium.
Solution (stabilisant) : acide citrique monohydraté (E330), chlorhydrate de lysine, polysorbate 80 (E433), hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion
1 flacon de poudre
2 flacons de solution (stabilisant). À ajouter uniquement à la poche de chlorure de sodium.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

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

Ne pas agiter la solution reconstituée.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.

Ne pas congeler.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Pays-Bas

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

EU/1/26/2033/002

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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE POUDRE

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

IMDYLLTRA 10 mg poudre pour solution à diluer
tarlatamab
IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE SOLUTION (STABILISANT)

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

Solution (stabilisant)
IMDYLLTRA

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

7 mL

6. AUTRE

À ajouter uniquement à la poche de chlorure de sodium.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

IMDYLLTRA 1 mg poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion IMDYLLTRA 10 mg poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion tarlatamab

▼ 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 des effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. 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 qu'IMDYLLTRA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMDYLLTRA
3. Comment utiliser IMDYLLTRA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IMDYLLTRA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'IMDYLLTRA et dans quels cas est-il utilisé

IMDYLLTRA contient la substance active tarlatamab. Il appartient à un groupe de médicaments appelés agents antinéoplasiques, qui ciblent les cellules cancéreuses.

IMDYLLTRA est utilisé chez les adultes pour traiter le cancer du poumon, appelé cancer bronchique à petites cellules (CBPC), qui s'est étendu dans les poumons et/ou à d'autres parties du corps (CBPC à un stade étendu). Il est utilisé chez les adultes dont le cancer n'a pas répondu ou a cessé de répondre à un traitement par chimiothérapie à base de platine.

IMDYLLTRA est différent d'une chimiothérapie. La substance active contenue dans IMDYLLTRA, le tarlatamab, agit avec votre système immunitaire pour trouver et détruire les cellules du cancer bronchique à petites cellules. Elle agit en se liant à une protéine appelée DLL3, présente sur les cellules cancéreuses, et à une protéine appelée CD3, présente sur les lymphocytes T, un type de globules blancs. En reliant ces deux protéines, le tarlatamab active les lymphocytes T, qui libèrent alors des substances capables de détruire les cellules cancéreuses.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMDYLLTRA

N'utilisez jamais IMDYLLTRA

- si vous êtes allergique au tarlatamab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de recevoir IMDYLLTRA.

Avertissements et précautions

Le tarlatamab peut provoquer des effets indésirables graves tels que ceux indiqués ci-dessous. Si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin avant de recevoir IMDYLLTRA.

Contactez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des effets suivants pendant votre traitement par IMDYLLTRA, car une prise en charge des symptômes pourrait être nécessaire :

- **Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) survient lorsque l'organisme libère des substances appelées cytokines dans le sang. Le SRC est très fréquent et peut mettre la vie en danger ou être mortel. Informez immédiatement votre médecin ou obtenez une aide médicale en urgence si vous présentez des signes ou symptômes de SRC, notamment :**
 - fièvre
 - essoufflement, difficulté à respirer
 - rythme cardiaque rapide ou irrégulier : palpitations
 - étourdissements
 - maux de tête
 - frissons
 - nausées
 - vomissements
- **Le syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) est une affection qui met en jeu le pronostic vital, potentiellement mortelle, qui touche le cerveau et le système nerveux. Ces problèmes peuvent survenir plusieurs jours ou plusieurs semaines après l'administration d'IMDYLLTRA. Informez immédiatement votre médecin ou obtenez une aide médicale en urgence si vous présentez des signes ou symptômes d'ICANS, notamment :**
 - difficulté à parler
 - perte de mémoire
 - altération ou diminution du niveau de conscience
 - confusion
 - sensation d'être désorienté(e) ou être dans l'incapacité de penser clairement (délire)
 - convulsions
 - perte d'équilibre ou de coordination (ataxie)
 - faiblesse ou engourdissement des bras et des jambes
 - tremblements des mains ou des membres
 - maux de tête
- **Faibles taux de neutrophiles, un type de globules blancs qui combat l'infection (neutropénie). Informez immédiatement votre médecin ou obtenez une aide médicale en urgence si vous présentez des signes ou symptômes d'infection, notamment :**
 - frissons ou tremblements
 - sensation de chaleur
 - température corporelle élevée
- **Réactions allergiques (hypersensibilité), y compris une contraction excessive et prolongée des muscles des voies respiratoires entraînant des difficultés à respirer (bronchospasme). Informez immédiatement votre médecin ou obtenez une aide médicale en urgence si vous développez des signes ou symptômes de réactions allergiques, notamment :**
 - éruption cutanée
 - difficultés à respirer

Votre médecin ou votre infirmier/ère surveillera l'apparition de signes et symptômes de ces réactions pendant et après la perfusion et vous informera, vous et votre aidant, en cas de signes et symptômes de SRC et d'ICANS.

Enfants et adolescents

IMDYLLTRA n'a pas été étudié chez les enfants ou les adolescents. Le traitement par IMDYLLTRA n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et IMDYLLTRA

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et contraception

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. IMDYLLTRA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, car les effets d'IMDYLLTRA chez la femme enceinte ne sont pas connus. Si vous êtes une femme susceptible de débuter une grossesse, votre médecin ou votre infirmier/ère vérifiera si vous êtes enceinte avant de commencer le traitement par IMDYLLTRA.

Informez votre médecin si vous débutez une grossesse pendant le traitement par IMDYLLTRA. Votre médecin pourra discuter avec vous des risques potentiels.

Si vous êtes susceptible de débutez une grossesse, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par IMDYLLTRA et la poursuivre pendant les 2 mois suivant la dernière dose de votre traitement. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception appropriées.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par IMDYLLTRA et pendant au moins 2 mois après la dernière dose de votre traitement. On ne sait pas si les composants contenus dans IMDYLLTRA passent dans le lait maternel. Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

IMDYLLTRA peut avoir des effets importants sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cela est dû aux symptômes pouvant être causés par le syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS). Si vous présentez des effets indésirables affectant le système nerveux, tels que des étourdissements, des convulsions ou une confusion après avoir reçu une perfusion d'IMDYLLTRA, évitez de conduire, d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses et de vous livrer à des occupations ou activités dangereuses jusqu'à la disparition des symptômes.

IMDYLLTRA contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

IMDYLLTRA contient du polysorbate

Ce médicament contient 0,04 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 1 mg et 0,2 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 10 mg. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

3. Comment utiliser IMDYLLTRA

Comment est administré IMDYLLTRA

IMDYLLTRA vous sera administré par votre médecin ou votre infirmier/ère par perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine pendant 1 heure.

Vous recevrez une dose de 1 mg d'IMDYLLTRA le jour 1. Vous recevrez la dose complète de traitement de 10 mg d'IMDYLLTRA le jour 8, le jour 15, puis toutes les 2 semaines par la suite.

Dans l'heure qui précède les deux premières doses d'IMDYLLTRA, des médicaments appartenant à la classe des corticoïdes vous seront administrés afin de réduire le risque de SRC. Ces médicaments vous seront administrés par perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine. Vous pourrez également recevoir une perfusion de liquides dans une veine après vos deux premières doses d'IMDYLLTRA.

Votre médecin déterminera pendant combien de temps vous devez recevoir le traitement par IMDYLLTRA.

Votre médecin pourra retarder ou arrêter complètement votre traitement par IMDYLLTRA si vous développez un SRC, des troubles neurologiques ou tout autre effet indésirable grave.

Surveillance après une perfusion d'IMDYLLTRA

Votre médecin vous surveillera pendant 6 à 8 heures à partir du début de la perfusion d'IMDYLLTRA, le jour 1 et le jour 8, dans un établissement de santé. Votre médecin vous informera si vous devez être surveillé(e) plus longtemps. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous surveillera pour détecter tout signe ou symptôme de SRC et d'effets indésirables affectant le système nerveux pendant votre traitement par IMDYLLTRA, ainsi que d'autres effets indésirables, et vous traitera si nécessaire. Vous pourriez être hospitalisé(e) si vous développez des signes ou symptômes de SRC ou des problèmes neurologiques pendant le traitement par IMDYLLTRA.

Vous devrez prévoir de rester à proximité de l'établissement de santé pendant 24 heures à partir du début de chaque perfusion d'IMDYLLTRA le jour 1 et le jour 8 et être accompagné(e) d'un aidant.

Lors de toutes les perfusions suivantes, votre médecin vous informera sur la durée pendant laquelle vous pourriez avoir besoin d'être surveillé(e) après la perfusion d'IMDYLLTRA.

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.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- **très fréquent** : syndrome inflammatoire soudain et sévère, accompagné de symptômes tels que fièvre, frissons, baisse du taux d'oxygène dans le sang, maux de tête, baisse de la pression artérielle, nausées ou vomissements – ces symptômes peuvent être le signe d'un syndrome de relargage de cytokines (SRC).
- **fréquent** : tremblements, confusion, troubles du fonctionnement du cerveau (encéphalopathie), difficulté à parler (aphasie), convulsions – ces symptômes peuvent être le signe d'un syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS).

Autres effets indésirables éventuels

Les autres effets indésirables suivants ont été rapportés avec IMDYLLTRA :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- diminution de l'appétit
- fièvre (pyrexie)
- mauvais goût dans la bouche (dysgueusie)
- constipation
- diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- fatigue
- malaise (nausées)
- faiblesse physique ou manque d'énergie (asthénie)
- maux de tête
- diminution des taux de neutrophiles, un type de globules blancs qui combat l'infection (neutropénie)
- faibles taux de lymphocytes, un type de globules blancs (lymphopénie)
- perte de poids
- vomissements
- toux sèche ou grasse, essoufflement (dyspnée)
- diarrhée
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques (alanine aminotransférase augmentée)
- démangeaisons (prurit)
- faibles taux de sodium dans le sang (hyponatrémie)
- faibles taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- augmentation des taux d'enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase augmentée)
- faible taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie)
- étourdissements
- éruption cutanée
- diminution du nombre de plaquettes, des composants qui aident le sang à coaguler (thrombopénie)
- pression artérielle basse
- pression artérielle élevée
- douleurs musculaires (myalgie)
- diminution du nombre de globules blancs
- diminution du nombre de certains globules blancs (leucopénie)
- frissons
- confusion (état confusionnel)
- tremblements des mains ou des membres
- sensation de désorientation (délire)

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

- modification de l'activité normale du système nerveux (neurotoxicité)
- convulsions
- perte d'équilibre ou de coordination (ataxie)
- difficulté à parler, perte de mémoire, changements de personnalité (encéphalopathie)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. 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 IMDYLLTRA

IMDYLLTRA sera conservé par les professionnels de santé à l'hôpital ou à la clinique.

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

Flacons non ouverts

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

IMDYLLTRA préparé (poche de perfusion)

- Une fois à température ambiante (20 °C à 25 °C), ne pas conserver plus de 8 heures.
- Lorsqu'elle est réfrigérée (2 °C à 8 °C), la poche de perfusion doit être utilisée dans les 28 jours.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient IMDYLLTRA

- La substance active est le tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg : chaque flacon de poudre contient 1 mg de tarlatamab. La reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables permet d'obtenir une concentration finale de tarlatamab de 0,9 mg/mL.
- IMDYLLTRA 10 mg : chaque flacon de poudre contient 10 mg de tarlatamab. La reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables permet d'obtenir une concentration finale de tarlatamab de 2,4 mg/mL.
- Les autres composants contenus dans la poudre sont l'acide glutamique, le saccharose, le polysorbate 80 et l'hydroxyde de sodium (voir rubrique 2).
- La solution (stabilisant) contient de l'acide citrique monohydraté, du chlorhydrate de lysine, du polysorbate 80, de l'hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

Comment se présente IMDYLLTRA et contenu de l'emballage extérieur

IMDYLLTRA est une poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion. Chaque boîte contient 1 flacon de poudre en verre et 2 flacons de 7 mL de solution (stabilisant).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Fabricant
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

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

Le schéma posologique recommandé pour IMDYLLTRA est d'une dose initiale de 1 mg le jour 1, suivie de 10 mg les jours 8 et 15, puis toutes les 2 semaines (voir tableau 1). IMDYLLTRA doit être perfusé sur une période de 1 heure à un débit de perfusion de 250 mL/heure.

Tableau 1. Schéma posologique recommandé pour IMDYLLTRA

Dose d'IMDYLLTRA	
Jour 1	1 mg
Jour 8	10 mg
Jour 15, puis toutes les 2 semaines par la suite	10 mg

IMDYLLTRA doit être reconstitué, puis dilué avant d'être administré par perfusion intraveineuse.

Reconstituer IMDYLLTRA avec de l'eau pour préparations injectables. Ne pas reconstituer les flacons de poudre d'IMDYLLTRA avec la solution (stabilisant).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir ci-dessous.

Préparation aseptique

Respecter strictement une technique aseptique lors de la préparation de la solution pour perfusion, car les flacons de tarlatamab ne contiennent pas de conservateurs antimicrobiens.

Autres instructions

- **La reconstitution d'IMDYLLTRA se fait avec de l'eau pour préparations injectables. Ne pas utiliser la solution (stabilisant) pour reconstituer IMDYLLTRA.** La solution (stabilisant) est utilisée pour enrober la poche de perfusion avant l'ajout d'IMDYLLTRA reconstitué afin d'empêcher l'adsorption d'IMDYLLTRA sur la poche et la ligne de perfusion.
- Les poches de perfusion composées d'éthylène-acétate de vinyle (EVA), de polyoléfine et de polychlorure de vinyle (PVC) sont compatibles avec le tarlatamab dans les conditions d'administration spécifiées.
- Les matériaux de la ligne de perfusion et du cathéter composés de polyoléfine, de PVC et de polyuréthane, sont compatibles avec le tarlatamab dans les conditions d'administration spécifiées.
- L'utilisation d'un dispositif de transfert en système fermé (*Closed System Transfer Device* ou CSTD) n'est pas recommandée en raison du risque potentiel d'erreur médicamenteuse. Aucun test de compatibilité des CSTD avec adaptateur pour flacon n'a été réalisé avec IMDYLLTRA.

Préparation de la solution pour perfusion

Reconstitution du tarlatamab

Tableau 2. Volume d'eau pour préparations injectables nécessaire pour reconstituer IMDYLLTRA^a

Dosage du flacon d'IMDYLLTRA	Volume d'eau pour préparations injectables nécessaire pour reconstituer IMDYLLTRA	Concentration finale
1 mg	1,3 mL	0,9 mg/mL
10 mg	4,4 mL	2,4 mg/mL

^a Chaque flacon contient un surremplissage permettant de prélever 1,1 mL (flacon de 1 mg) ou 4,2 mL (flacon de 10 mg) après reconstitution, afin de garantir une administration à la concentration indiquée sur l'étiquette du flacon.

1. Transférer le volume d'eau pour préparations injectables requis (voir tableau 2) dans le flacon de tarlatamab pour obtenir une concentration finale de tarlatamab de 0,9 mg/mL (flacon de 1 mg) ou de 2,4 mg/mL (flacon de 10 mg). Orienter l'eau le long des parois du flacon d'IMDYLLTRA et non pas directement sur la poudre lyophilisée.
 - **Ne pas utiliser la solution (stabilisant) pour reconstituer IMDYLLTRA.**
2. Faire doucement tourner le contenu. **Ne pas agiter.**
3. Inspecter visuellement la solution pour vérifier qu'elle est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Ne pas** utiliser si la solution est trouble ou contient des particules.

Tableau 3. Guide de préparation pour une perfusion de 1 heure

Dosage du flacon d'IMDYLLTRA	Dose d'IMDYLLTRA	Volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à prélever dans la poche de perfusion	Volume de solution (stabilisant) à ajouter à la poche de perfusion	Volume de tarlatamab reconstitué à ajouter à la poche de perfusion
1 mg	1 mg	14 mL	13 mL	1,1 mL
10 mg	10 mg	17 mL	13 mL	4,2 mL

Note : les concentrations finales dans les flacons de différents dosages ne sont PAS les mêmes après reconstitution.

1. Utiliser une poche de perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
2. Prélever le volume requis de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans la poche de perfusion préremplie puis l'éliminer (voir tableau 3). Ne pas tenir compte d'un éventuel surremplissage dans la poche de perfusion.
3. Ajouter la solution (stabilisant).
 - Pour enrober la poche de perfusion, transférer 13 mL de la solution (stabilisant) dans la poche de perfusion contenant la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
 - Mélanger délicatement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. **Ne pas agiter.**
4. Ajouter IMDYLLTRA reconstitué.
 - Transférer le volume requis d'IMDYLLTRA reconstitué dans la poche de perfusion stabilisée contenant la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et la solution (stabilisant). Voir tableau 3.
 - Mélanger délicatement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. **Ne pas agiter.**
5. Retirer l'air de la poche de perfusion à l'aide d'une seringue vide pour éviter la formation de mousse.
6. Amorcer la ligne de perfusion avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou avec le produit final préparé provenant de la poche de perfusion.

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

Mode d'administration

La ligne de perfusion ayant servi à la prémédication peut être utilisée pour l'administration d'IMDYLLTRA. Une purge de la ligne de perfusion doit être effectuée entre l'administration de médicaments concomitants et celle d'IMDYLLTRA.

Administrer l'intégralité du contenu de tarlatamab en perfusion intraveineuse d'une durée de 1 heure, à un débit constant, à l'aide d'une pompe à perfusion. La pompe doit être programmable, verrouillable, non élastomérique et équipée d'une alarme.

La ligne de perfusion est amorcée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) OU avec la préparation finale d'IMDYLLTRA.

IMDYLLTRA doit être perfusé sur une période de 1 heure à un débit de perfusion de 250 mL/heure.

À l'issue de la perfusion d'IMDYLLTRA, la ligne de perfusion intraveineuse doit être purgée pendant 3 à 5 minutes avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Conditions de conservation et durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans.

Solution diluée pour perfusion intraveineuse (poche de perfusion)

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 8 heures à une température comprise entre 20 °C et 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution et la dilution ont été réalisées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

La durée de conservation comprend la durée totale autorisée depuis le moment de la reconstitution du premier flacon jusqu'à la fin de l'administration. Après retrait du réfrigérateur, laisser la poche de perfusion atteindre la température ambiante et administrer la solution de perfusion d'IMDYLLTRA diluée en respectant la durée de conservation à température ambiante autorisée (incluant la durée de perfusion). Si la poche de perfusion de tarlatamab préparée n'est pas administrée dans les délais et aux températures indiqués, elle doit être éliminée ; elle ne doit pas être réfrigérée de nouveau.

Traçabilité

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