

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **IMDELLTRA**^{MC}

tarlatamab pour injection

Poudre lyophilisée pour solution pour perfusion intraveineuse, 1 mg et 10 mg par flacon

Norme reconnue

Agent antinéoplasique, molécule bispécifique mobilisatrice de lymphocytes T

Code ATC : L01FX33

« IMDELLTRA, indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu ayant progressé pendant ou après au moins deux traitements antérieurs, y compris une chimiothérapie à base de sels de platine,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant IMDELLTRA, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>. »

Amgen Canada Inc.
6775 Financial Drive, bureau 300
Mississauga (Ontario)
L5N 0A4

Date de l'approbation initiale :
11 septembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 281963

© 2024 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bienfaits correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bienfaits sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Sans objet	
------------	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	16
4.4 Administration.....	20
4.5 Dose oubliée.....	21
5 SURDOSAGE	22
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	22

7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	22
7.1	Populations particulières.....	26
7.1.1	Femmes enceintes.....	26
7.1.2	Femmes qui allaitent.....	26
7.1.3	Enfants	27
7.1.4	Personnes âgées.....	27
8	EFFETS INDÉSIRABLES	27
8.1	Aperçu des effets indésirables	27
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	28
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	31
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	31
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	32
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	32
9.3	Interactions médicament-comportement.....	32
9.4	Interactions médicament-médicament	32
9.5	Interactions médicament-aliment	32
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	32
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	32
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
10.1	Mode d'action	33
10.2	Pharmacodynamie.....	33
10.3	Pharmacocinétique	33
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	35
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	35
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....		36
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	36
14	ESSAIS CLINIQUES.....	37
14.1	Essais cliniques par indication	37
	Cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu	37
14.3	Immunogénicité	38
15	MICROBIOLOGIE.....	39
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	39
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

IMDELLTRA^{MC} (tarlatamab pour injection) est indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu ayant progressé pendant ou après au moins deux traitements antérieurs, y compris une chimiothérapie à base de sels de platine.

L'autorisation de mise en marché avec conditions pour cette indication se fonde sur le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (voir la section 14, ESSAIS CLINIQUES). Une prolongation de la survie n'a pas encore été établie.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a par conséquent autorisé aucune indication concernant l'utilisation d'IMDELLTRA chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les 187 patients atteints de CPPC qui ont reçu IMDELLTRA à la dose recommandée de 10 mg, 54,0 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 11,8 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les données des études cliniques ne semblent pas indiquer que l'utilisation chez les personnes âgées est associée à des différences sur le plan de l'innocuité. Le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus qui ont participé aux études cliniques n'était pas suffisant pour déterminer si la réponse de ceux-ci est différente de celle des patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

Imdelltra est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité au médicament, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section 6, [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de syndrome de libération des cytokines (SLC), un trouble susceptible d'être grave ou de mettre la vie en danger, peuvent survenir chez des patients recevant Imdelltra. Commencer le traitement par Imdelltra selon un schéma d'augmentation graduelle de la dose afin de diminuer le risque qu'un SLC survienne et d'en limiter l'intensité. Interrompre l'administration d'Imdelltra jusqu'à ce que le SLC se résorbe ou mettre fin au traitement de façon définitive, selon la gravité du cas (voir les sections 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Troubles immunitaires, Syndrome de libération des cytokines).
- Des effets toxiques neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome* ou ICANS), qui sont susceptibles d'être graves ou de mettre la vie en danger, peuvent survenir chez des patients recevant Imdelltra. Il faut surveiller les patients au cours du traitement pour déceler les signes et les symptômes d'effets toxiques neurologiques, y compris d'ICANS, et les traiter rapidement. L'apparition d'un ICANS peut coïncider avec un SLC, ou elle peut survenir à la suite de la résorption d'un SLC ou en l'absence d'un SLC. Interrompre l'administration

d'Imdelltra jusqu'à ce que les effets toxiques neurologiques se résorbent ou mettre fin au traitement de façon définitive, selon la gravité du cas (voir les sections 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Troubles neurologiques, Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Administrer le traitement par Imdelltra conformément au schéma d'augmentation graduelle de la dose décrit dans le [Tableau 1](#) afin de diminuer le risque qu'un syndrome de libération des cytokines (SCL) survienne et d'en limiter l'intensité (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique](#)).
- Administrer les médicaments concomitants conformément aux recommandations afin de réduire le risque de réactions liées au SLC (voir le [Tableau 8](#) dans la section 4.4, [Administration](#)).
- Imdelltra doit être administré uniquement par un professionnel de la santé disposant des ressources médicales appropriées pour la prise en charge du SLC et des effets toxiques neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Troubles immunitaires).
- En raison du risque de SLC et d'effets toxiques neurologiques, y compris d'ICANS, il faut surveiller l'état des patients pendant 24 heures après le début des perfusions d'Imdelltra effectuées le jour 1 et le jour 8 du cycle 1, dans un établissement de santé approprié (voir les sections 4.2, [Dose recommandée et modification posologique](#) et 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Troubles immunitaires).
- Recommander aux patients de demeurer à un endroit situé à moins de 1 heure d'un établissement de santé approprié au cours des 48 heures suivant le début des perfusions d'Imdelltra effectuées le jour 1 et le jour 8 du cycle 1, et de s'assurer de la présence d'un aidant (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique](#)).
- Il faut s'assurer que les patients sont bien hydratés avant l'administration d'Imdelltra (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Troubles immunitaires).
- Il faut effectuer un hémogramme et mesurer les taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine avant l'administration de chaque dose d'Imdelltra et lorsque cela s'avère pertinent, selon le tableau clinique (voir les sections 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#) pour connaître les mesures à prendre en fonction des résultats des analyses de laboratoire).
- Imdelltra ne doit pas être administré aux patients qui présentent une infection évolutive.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dose recommandée

La posologie recommandée et le schéma posologique d'Imdelltra sont présentés dans le [Tableau 1](#). Administrer le traitement selon un schéma d'augmentation graduelle de la dose afin de diminuer le risque qu'un SCL survienne et d'en limiter l'intensité.

Administrer le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Tableau 1. Schéma posologique recommandé d'Imdelltra

Schéma posologique	Jour	Dose d'Imdelltra	Surveillance recommandée
Schéma d'augmentation graduelle de la dose du cycle 1	Jour 1 ^a	1 mg ^a	Surveiller l'état des patients pendant 24 heures après le début des perfusions d'Imdelltra effectuées le jour 1 et le jour 8 du cycle 1, dans un établissement de santé approprié. Recommander aux patients de demeurer à un endroit situé à moins de 1 heure d'un établissement de santé approprié pour une durée totale de 48 heures après le début de la perfusion d'Imdelltra, et de s'assurer de la présence d'un aidant.
	Jour 8 ^a	10 mg ^a	
	Jour 15	10 mg	Surveiller l'état des patients pendant 6 à 8 heures après la perfusion d'Imdelltra ^b .
Cycle 2	Jours 1 et 15	10 mg	Surveiller l'état des patients pendant 6 à 8 heures après la perfusion d'Imdelltra ^b .
Cycles 3 et 4	Jours 1 et 15	10 mg	Surveiller l'état des patients pendant 3 à 4 heures après la perfusion d'Imdelltra ^b .
Cycle 5 et perfusions suivantes	Jours 1 et 15	10 mg	Surveiller l'état des patients pendant 2 heures après la perfusion d'Imdelltra ^b .

^a Administrer les médicaments concomitants recommandés avant et après les perfusions d'Imdelltra du cycle 1, conformément aux indications fournies dans le [Tableau 8](#).

^b Une surveillance de longue durée en établissement de santé n'est pas nécessaire, à moins que le patient ait présenté un SLC, un ICANS ou un effet toxique neurologique de grade ≥ 2 lors des traitements précédents. Voir le [Tableau 3](#) et le [Tableau 4](#) pour les recommandations concernant la surveillance.

Remarque : voir le [Tableau 2](#) pour les recommandations concernant la reprise du traitement par Imdelltra après le report de l'administration d'une dose.

Reprise du traitement par Imdelltra après le report de l'administration d'une dose

Si l'administration d'une dose d'Imdelltra est retardée, recommencer le traitement selon les recommandations présentées dans le [Tableau 2](#), puis reprendre le schéma posologique tel qu'il est indiqué. Administrer les médicaments concomitants recommandés avant et après les perfusions d'Imdelltra du cycle 1, et surveiller l'état des patients en conséquence (voir la section 4.4, [Administration](#)).

Tableau 2. Recommandations concernant la reprise du traitement par Imdelltra après le report de l'administration d'une dose

Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose	Mesure à prendre^{a, b}
1 mg le jour 1 du cycle 1	2 semaines ou moins (\leq 14 jours)	Administrer Imdelltra à la dose de 10 mg, puis reprendre le schéma posologique prévu.
	Plus de 2 semaines ($>$ 14 jours)	Administrer Imdelltra à la dose d'augmentation graduelle de 1 mg. Si la dose est bien tolérée, porter la dose à 10 mg 1 semaine plus tard, puis reprendre le schéma posologique prévu.
10 mg le jour 8 du cycle 1	3 semaines ou moins (\leq 21 jours)	Administrer Imdelltra à la dose de 10 mg, puis reprendre le schéma posologique prévu.
	Plus de 3 semaines ($>$ 21 jours)	Administrer Imdelltra à la dose d'augmentation graduelle de 1 mg. Si la dose est bien tolérée, porter la dose à 10 mg 1 semaine plus tard, puis reprendre le schéma posologique prévu.
10 mg le jour 15 du cycle 1 et doses administrées toutes les 2 semaines lors des cycles suivants	4 semaines ou moins (\leq 28 jours)	Administrer Imdelltra à la dose de 10 mg, puis reprendre le schéma posologique prévu.
	Plus de 4 semaines ($>$ 28 jours)	Administrer Imdelltra à la dose d'augmentation graduelle de 1 mg. Si la dose est bien tolérée, porter la dose à 10 mg 1 semaine plus tard, puis reprendre le schéma posologique prévu.

^a Administrer les médicaments concomitants recommandés conformément aux indications fournies dans le [Tableau 8](#).

^b Consulter le [Tableau 1](#) pour connaître les modalités de surveillance recommandées.

Modifications posologiques recommandées

Aucune réduction de la dose d'Imdelltra n'est recommandée. Voir le [Tableau 3](#) et le [Tableau 4](#) pour connaître les mesures à prendre pour la prise en charge du SLC et des effets toxiques neurologiques, y compris l'ICANS, ainsi que le [Tableau 5](#) pour celles concernant la prise en charge des cas de cytopénie, d'infection et d'autres effets indésirables.

Prise en charge du syndrome de libération des cytokines (SLC)

Il faut diagnostiquer le SLC en fonction du tableau clinique (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Troubles immunitaires, Syndrome de libération des cytokines). Rechercher et traiter les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension.

Si la présence d'un SLC est soupçonnée, en assurer la prise en charge conformément aux recommandations énoncées dans le [Tableau 3](#) et envisager de prendre également les mesures indiquées dans les lignes directrices de pratique en vigueur. Chez les patients qui présentent un SLC de grade 2 ou plus (p. ex., hypotension ne répondant pas à l'administration de liquides ou hypoxie nécessitant une oxygénothérapie), effectuer une surveillance du rythme cardiaque par télémétrie et un suivi de l'oxymétrie pulsée en continu. En cas de SLC grave ou mettant la vie en danger, recommander un traitement par anti-IL-6 tel que le tocilizumab, ou un traitement équivalent, ainsi qu'une surveillance intensive (p. ex., en unité de soins intensifs) pour un traitement de soutien. Procéder à des tests de laboratoire afin de surveiller les paramètres hématologiques ainsi que l'émergence d'une coagulation intravasculaire disséminée, et surveiller les fonctions pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique.

Tableau 3. Lignes directrices pour déterminer le grade du syndrome de libération des cytokines (SLC) et en assurer la prise en charge

Grade du SLC ^a	Symptômes caractéristiques	Modification de la posologie d'Imdelltra	Prise en charge ^a
Grade 1	Symptômes nécessitant seulement un traitement symptomatique (p. ex., fièvre ≥ 38 °C sans hypotension ni hypoxie)	Interrompre l'administration d'Imdelltra jusqu'à ce que l'événement se résorbe, puis reprendre l'administration d'Imdelltra tel que prévu pour la dose suivante ^b .	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer un traitement symptomatique (p. ex., acétaminophène) pour abaisser la fièvre.
Grade 2	Symptômes nécessitant une intervention modérée et répondant à celle-ci <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre : ≥ 38 °C • Hypotension répondant à l'administration de liquides et ne nécessitant pas le recours aux vasopresseurs, et/ou • Hypoxie nécessitant le recours à une canule nasale à faible débit ou à une méthode d'insufflation libre 	Interrompre l'administration d'Imdelltra jusqu'à ce que l'événement se résorbe, puis reprendre l'administration d'Imdelltra tel que prévu pour la dose suivante ^b .	<ul style="list-style-type: none"> • Recommander une hospitalisation d'au moins 24 heures, accompagnée d'une surveillance du rythme cardiaque par télémétrie et d'un suivi de l'oxymétrie pulsée. • Administrer un traitement symptomatique (p. ex., acétaminophène) pour abaisser la fièvre. • Administrer une oxygénothérapie et une hydratation par voie intraveineuse, lorsque ces mesures sont indiquées. • Envisager l'administration de dexaméthasone^c (ou un agent équivalent) à 8 mg par voie intraveineuse. • Envisager l'administration de tocilizumab (ou d'un agent équivalent). • Lors de la reprise du traitement au moment de la dose prévue suivante, surveiller l'état des patients pendant 24 heures à compter du début de la

Tableau 3. Lignes directrices pour déterminer le grade du syndrome de libération des cytokines (SLC) et en assurer la prise en charge

Grade du SLC ^a	Symptômes caractéristiques	Modification de la posologie d'Imdelltra	Prise en charge ^a
			perfusion d'Imdelltra, dans un établissement de santé approprié.
Grade 3	<p>Symptômes graves, soit une température corporelle ≥ 38 °C, à laquelle s'ajoute :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instabilité hémodynamique nécessitant le recours à un vasopresseur (avec ou sans vasopressine), ou • Aggravation de l'hypoxie ou détresse respiratoire nécessitant le recours à une canule nasale à haut débit (débit d'oxygène > 6 L/min) ou à un masque facial 	<p>Interrompre l'administration d'Imdelltra jusqu'à ce que l'événement se résorbe, puis reprendre l'administration d'Imdelltra tel que prévu pour la dose suivante^b.</p> <p>En cas de récurrence d'un événement de grade 3, mettre fin au traitement par Imdelltra de manière définitive.</p>	<p>En plus du traitement utilisé pour un événement de grade 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recommander une surveillance intensive, par exemple en unité de soins intensifs. • Administrer de la dexaméthasone^c (ou un agent équivalent), par voie intraveineuse, à raison de 8 mg toutes les 8 heures, pour un maximum de 3 doses. • Soutien vasopresseur, au besoin. • Oxygénothérapie à haut débit, au besoin. • Recommander le tocilizumab (ou un agent équivalent). • Avant l'administration de la dose suivante, administrer les médicaments concomitants recommandés au cycle 1 (voir le Tableau 8). Lors de la reprise du traitement au moment de la dose prévue suivante, surveiller l'état des patients pendant 24 heures à compter du début de la perfusion d'Imdelltra, dans un établissement de santé approprié.

Tableau 3. Lignes directrices pour déterminer le grade du syndrome de libération des cytokines (SLC) et en assurer la prise en charge

Grade du SLC ^a	Symptômes caractéristiques	Modification de la posologie d'Imdelltra	Prise en charge ^a
Grade 4	<p>Symptômes mettant la vie en danger, soit une température corporelle ≥ 38 °C, à laquelle s'ajoute :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instabilité hémodynamique nécessitant le recours à plusieurs vasopresseurs (excluant la vasopressine) • Hypoxie ou détresse respiratoire s'aggravant malgré l'oxygénothérapie et nécessitant une ventilation en pression positive 	Mettre fin au traitement par Imdelltra de manière définitive.	<ul style="list-style-type: none"> • Admission en unité de soins intensifs • Mesures recommandées pour le traitement d'un événement de grade 3 • Recommander le tocilizumab (ou un agent équivalent).

^a D'après les critères de classification consensuels de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) de 2019.

^b Voir le [Tableau 2](#) pour les recommandations concernant la reprise du traitement par Imdelltra après le report de l'administration d'une dose.

^c Arrêter graduellement les stéroïdes, conformément aux lignes directrices.

Prise en charge des effets toxiques neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)

Au premier signe d'effets toxiques neurologiques, y compris d'ICANS, interrompre l'administration d'Imdelltra et envisager une évaluation en neurologie. Écarter les autres causes de symptômes neurologiques. Administrer un traitement de soutien, ce qui peut comprendre des soins intensifs, en cas d'effets toxiques neurologiques graves ou mettant la vie en danger, y compris l'ICANS (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Assurer la prise en charge des cas d'ICANS et d'effets toxiques neurologiques conformément aux recommandations énoncées dans le **Tableau 4** et envisager de prendre également les mesures indiquées dans les lignes directrices de pratique en vigueur.

Tableau 4. Directives pour la prise en charge des effets toxiques neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)

Grade de l'ICANS ^a	Symptômes caractéristiques	Modifications de la posologie d'Imdelltra	Prise en charge
Grade 1	Score ICE de 7-9 ^b sans baisse du niveau de conscience	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre l'administration d'Imdelltra jusqu'à ce que l'ICANS se résorbe, puis reprendre l'administration d'Imdelltra tel que prévu pour la dose suivante^c.	<ul style="list-style-type: none">• Administrer des soins de soutien.
Grade 2	Score ICE de 3-6 ^b et/ou légère somnolence avec éveil au son de la voix	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre l'administration d'Imdelltra jusqu'à ce que l'ICANS se résorbe, puis reprendre l'administration d'Imdelltra tel que prévu pour la dose suivante^c.	<ul style="list-style-type: none">• Administrer des soins de soutien.• Administrer de la dexaméthasone^d (ou un agent équivalent) à 10 mg par voie intraveineuse, qui peut être administrée toutes les 6 heures, ou de la méthylprednisolone à 1 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 12 heures si les symptômes s'aggravent.• Surveiller les symptômes neurologiques et envisager la consultation d'un neurologue et d'autres spécialistes afin de pousser l'évaluation et d'intensifier la prise en charge, conformément aux lignes directrices de pratique en vigueur.• Surveiller l'état des patients pendant 24 heures après l'administration de la dose suivante d'Imdelltra.

Tableau 4. Directives pour la prise en charge des effets toxiques neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)

Grade de l'ICANS ^a	Symptômes caractéristiques	Modifications de la posologie d'Imdelltra	Prise en charge
Grade 3	Score ICE de 0-2 ^b et/ou baisse du niveau de conscience avec éveil sous l'effet d'un stimulus tactile seulement et/ou toute crise convulsive clinique, focale ou généralisée, cessant rapidement ou crise non convulsive à l'électroencéphalogramme (EEG) cessant à la suite d'une intervention et/ou œdème focal ou local à la neuroimagerie	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre l'administration d'Imdelltra jusqu'à ce que l'ICANS se résorbe, puis reprendre l'administration d'Imdelltra tel que prévu pour la dose suivante^c. • En l'absence de régression à un grade ≤ 1 en l'espace de 7 jours ou en cas de réapparition d'un effet toxique de grade 3 dans les 7 jours suivant la reprise du traitement, mettre fin au traitement par Imdelltra de manière définitive. • En cas de récurrence d'un événement de grade 3, mettre fin au traitement par Imdelltra de manière définitive. 	<ul style="list-style-type: none"> • Recommander une surveillance intensive, par exemple en unité de soins intensifs. • Envisager une ventilation mécanique pour protéger les voies respiratoires. • Dexaméthasone^d (ou un agent équivalent) à 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures ou méthylprednisolone à 1 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 12 heures. • Envisager la reprise d'un examen de neuroimagerie (tomodensitométrie ou IRM) tous les 2 ou 3 jours en présence d'effets toxiques neurologiques persistants de grade ≥ 3. • Surveiller l'état des patients pendant 24 heures après l'administration de la dose suivante d'Imdelltra.
Grade 4	Score ICE de 0 ^b (le patient ne peut pas être réveillé et est incapable de subir l'évaluation pour déterminer son score ICE) et/ou stupeur ou coma et/ou crise convulsive de longue durée mettant la vie en danger (> 5 minutes) ou convulsions cliniques ou électriques répétitives non entrecoupées d'un retour à la normale et/ou œdème cérébral diffus à la neuroimagerie, posture de décérébration ou de décortication ou œdème papillaire, paralysie du	<ul style="list-style-type: none"> • Mettre fin au traitement par Imdelltra de manière définitive. 	<ul style="list-style-type: none"> • Admission à l'unité de soins intensifs. • Envisager une ventilation mécanique pour protéger les voies respiratoires. • Doses élevées de corticostéroïdes^d. • Envisager la reprise d'un examen de neuroimagerie (tomodensitométrie ou IRM) tous les 2 ou 3 jours en présence d'effets toxiques neurologiques persistants de grade ≥ 3. • Traiter l'état de mal épileptique convulsif conformément aux lignes directrices de l'établissement.

Tableau 4. Directives pour la prise en charge des effets toxiques neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)

Grade de l'ICANS ^a	Symptômes caractéristiques	Modifications de la posologie d'Imdelltra	Prise en charge
	nerf crânien VI ou triade de Cushing		

^a D'après les critères de classification consensuels de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) de 2019.

^b Si le patient peut être réveillé et qu'il est capable de subir l'évaluation pour déterminer son score ICE (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*) : orientation (année, mois, ville, hôpital = 4 points); désignation (nommer 3 objets, p. ex., pointer une horloge, un crayon, un bouton = 3 points); consignes (p. ex., « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point); écriture (capable d'écrire une phrase standard = 1 point); et attention (compter à rebours par dizaine, à partir de 100 = 1 point). Si le patient ne peut pas être réveillé et est incapable de subir l'évaluation pour déterminer son score ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.

^c Voir le [Tableau 2](#) pour les recommandations concernant la reprise du traitement par Imdelltra après le report de l'administration d'une dose.

^d Arrêter graduellement les stéroïdes, conformément aux lignes directrices.

Tableau 5. Modifications posologiques recommandées en présence d'autres effets indésirables

Effet indésirable	Gravité ^b	Modification posologique ^a
Cytopénies (<i>voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>)	Neutropénie de grade 3 ou 4	Interrompre le traitement par Imdelltra jusqu'au retour à des valeurs de grade ≤ 2. Envisager l'administration d'un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF). Mettre fin au traitement de manière définitive si le retour à des valeurs de grade ≤ 2 ne se produit pas en l'espace de 3 semaines.
	Récurrence d'une neutropénie de grade 4	Mettre fin au traitement par Imdelltra de manière définitive.
	Neutropénie fébrile	Interrompre le traitement par Imdelltra jusqu'au retour à des valeurs de grade ≤ 2 pour ce qui est de la neutropénie et jusqu'à ce que la fièvre tombe.
	Hémoglobine < 8 g/dL	Interrompre le traitement par Imdelltra jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine soit ≥ 8 g/dL.
	Baisse du nombre de plaquettes de grade 3 ou 4	Interrompre le traitement par Imdelltra jusqu'au retour à des valeurs de grade ≤ 2 pour ce qui est du nombre de plaquettes, sans signe évocateur de saignement. Mettre fin au traitement de manière définitive si le retour à des valeurs de

**Tableau 5. Modifications posologiques recommandées
en présence d'autres effets indésirables**

Effet indésirable	Gravité ^b	Modification posologique ^a
		grade ≤ 2 ne se produit pas en l'espace de 3 semaines.
	Récurrence d'une baisse du nombre de plaquettes de grade 4	Mettre fin au traitement par Imdelltra de manière définitive.
Infections (voir la section 7, <i>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>)	Tous grades confondus	Interrompre le traitement par Imdelltra au cours de la phase d'augmentation graduelle de la dose jusqu'à ce que l'infection soit guérie.
	Grade 3	Interrompre le traitement par Imdelltra au cours de la phase de traitement jusqu'à régression de l'infection à un grade ≤ 1 ^a .
	Grade 4	Mettre fin au traitement par Imdelltra de manière définitive.
Hépatotoxicité (voir la section 7, <i>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>)	Hausse des taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine de grade 3	Interrompre le traitement par Imdelltra jusqu'à régression de l'événement indésirable à un grade ≤ 1.
	Hausse des taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine de grade 4	Mettre fin au traitement par Imdelltra de manière définitive.
	Taux d'ASAT ou d'ALAT > 3 × LSN et bilirubine totale > 2 × LSN sans autre cause possible	Mettre fin au traitement par Imdelltra de manière définitive.
Autres effets indésirables (voir la section 8, <i>EFFETS INDÉSIRABLES</i>)	Grade 3 ou 4	Interrompre le traitement par Imdelltra jusqu'au retour à des valeurs de grade ≤ 1 ou aux valeurs initiales. Envisager de mettre fin au traitement de manière définitive si l'effet indésirable ne se résorbe pas en l'espace de 28 jours. Envisager de mettre fin au traitement de manière définitive en présence d'événements de grade 4.

^a Consulter le [Tableau 2](#) pour connaître les directives concernant la reprise du traitement.

^b D'après les critères CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (NCI), version 5.0.

Posologie pour les populations particulières

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a autorisé aucune indication concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants (voir la section 1.1, [Enfants](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune modification de la dose n'est requise chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

Selon les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population, aucune modification de la dose n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir la section 10.3, [Pharmacocinétique](#)). Imdelltra n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave.

Insuffisance rénale

Selon les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population, aucune modification de la dose n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir la section 10.3, [Pharmacocinétique](#)). Imdelltra n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients présentant une insuffisance rénale grave.

4.3 Reconstitution

Préparation aseptique

Il faut employer des mesures d'asepsie rigoureuses lors de la préparation de la solution pour perfusion étant donné que les flacons d'Imdelltra ne contiennent aucun agent de conservation antimicrobien.

Renseignements au sujet de la compatibilité du matériel

- Les sacs à perfusion faits d'éthylène-acétate de vinyle (EVA), de polyoléfine ou de polychlorure de vinyle (PVC) se sont avérés compatibles avec le tarlatamab dans les conditions d'administration précisées.
- Les tubulures de perfusion et les cathéters faits de polyoléfine, de PVC ou de polyuréthane se sont avérés compatibles avec le tarlatamab dans les conditions d'administration précisées.
- L'utilisation d'un dispositif de transfert en système clos (*Closed System Transfer Device* ou CSTD) n'est pas recommandée en raison du risque d'erreur de préparation. Amgen n'a pas effectué de tests afin d'évaluer la compatibilité d'Imdelltra avec les adaptateurs pour flacons des dispositifs CSTD.

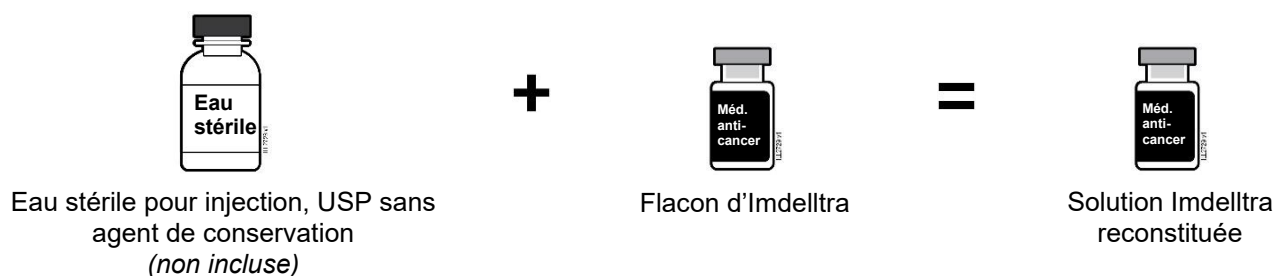
Étape 1 : Reconstituer Imdelltra avec de l'eau stérile pour injection

- **NE PAS reconstituer Imdelltra avec l'agent stabilisant de solution intraveineuse.** L'agent stabilisant de solution intraveineuse sert d'enduit pour la paroi du sac à perfusion avant l'ajout de la solution Imdelltra reconstituée afin d'empêcher l'adsorption d'Imdelltra au sac et à la tubulure de perfusion intraveineuse.
- **REMARQUE :** Après reconstitution, la concentration finale de la solution varie selon la teneur du flacon.

Tableau 6. Volume d'eau stérile pour injection requis pour la reconstitution d'Imdelltra

Teneur du flacon d'Imdelltra* (mg)	Volume d'eau stérile pour injection requis pour la reconstitution d'Imdelltra (mL)	Volume disponible approximatif (mL)	Concentration finale (mg/mL)
1	1,3	1,1	0,9
10	4,4	4,2	2,4

* Chaque flacon contient un surplus afin de s'assurer que le médicament est administré à la concentration précisée dans la monographie en fonction de la teneur du flacon.



- Transférer le volume requis d'eau stérile pour injection sans agent de conservation (consulter le [Tableau 6](#)) dans le flacon d'Imdelltra de façon à obtenir une concentration finale de 0,9 mg/mL (flacon de 1 mg) ou de 2,4 mg/mL (flacon de 10 mg). Diriger le jet d'eau stérile pour injection vers la paroi du flacon d'Imdelltra et NON directement sur la poudre lyophilisée. NE PAS reconstituer Imdelltra à l'aide de l'agent stabilisant de solution intraveineuse.
- Mélanger le contenu en faisant tourner délicatement le flacon. NE PAS agiter.
- Inspecter la solution pour vérifier si elle est limpide ou légèrement opalescente, et incolore ou légèrement jaunâtre. NE PAS utiliser la solution si elle est trouble ou contient des particules.

Préparation d'Imdelltra

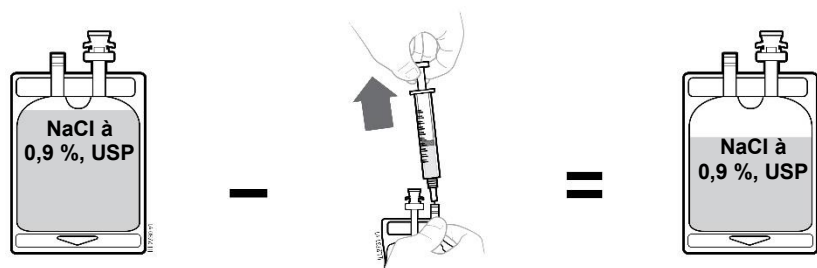
Tableau 7. Directives pour la préparation d'une perfusion de 1 heure

Teneur du flacon ^a d'Imdelltra* (mg)	Dose d'Imdelltra (mg)	Volume de solution de chlorure de sodium à 0,9 % à retirer du sac à perfusion (mL)	Volume d'agent stabilisant de solution intraveineuse à ajouter au sac à perfusion (mL)	Volume de solution Imdelltra reconstituée à ajouter au sac à perfusion (mL)
1	1	14	13	1,1
10	10	17	13	4,2

^a Chaque flacon contient un surplus afin de s'assurer que le médicament est administré à la concentration précisée dans la monographie en fonction de la teneur du flacon.

REMARQUE : Après reconstitution, la concentration finale de la solution varie selon la teneur du flacon.

Étape 2 : Retirer de la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %



Sac à perfusion prérempli de 250 mL

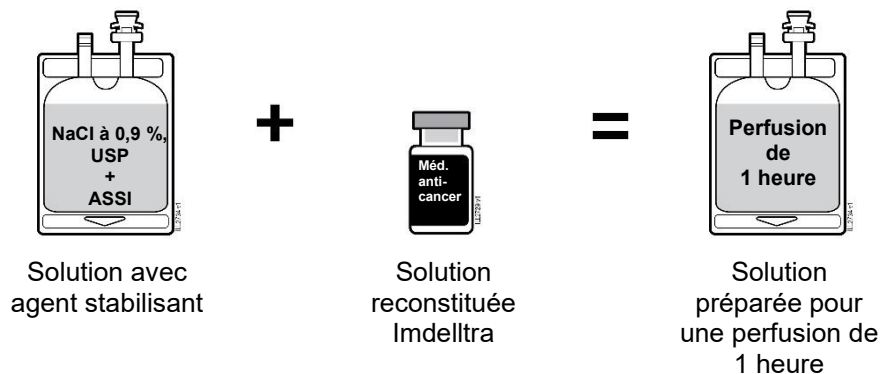
- Retirer le volume approprié de solution de chlorure de sodium à 0,9 % du sac prérempli de 250 mL. Consulter le [Tableau 7](#). Ne pas tenir compte du surplus que pourrait contenir le sac à perfusion.

Étape 3 : Ajouter l'agent stabilisant de solution intraveineuse dans le sac à perfusion



- Transférer 13 mL d'agent stabilisant de solution intraveineuse (ASSI) dans le sac à perfusion de 250 mL contenant la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.
- Mélanger le contenu du sac délicatement pour éviter la formation de mousse. NE PAS agiter.

Étape 4 : Ajouter la solution reconstituée Imdelltra dans le sac à perfusion



- Transférer le volume approprié de solution reconstituée Imdelltra dans le sac à perfusion contenant la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % et l'agent stabilisant de solution intraveineuse. Consulter le [Tableau 7](#).
- Mélanger le contenu du sac délicatement pour éviter la formation de mousse. NE PAS agiter.

Étape 5 : Retirer l'air du sac à perfusion

Retirer de l'air du sac à perfusion à l'aide d'une seringue vide afin d'éviter la formation de mousse.

Étape 6 : Amorcer la tubulure de perfusion

Amorcer la tubulure de perfusion séparément avec de la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % OU la solution préparée finale du produit.

4.4 Administration

- Imdelltra doit être administré par un professionnel de la santé ayant accès aux ressources médicales appropriées pour la prise en charge de réactions graves, y compris le SLC et les effets toxiques neurologiques tels que l'ICANS (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Administrer les médicaments concomitants recommandés lors de l'administration d'Imdelltra au cours du cycle 1 de traitement, conformément aux indications fournies dans le [Tableau 8](#), afin de réduire le risque de syndrome de libération des cytokines.

Tableau 8. Médicaments concomitants recommandés lors de l'administration d'Imdelltra au cours du cycle 1

Jour du traitement	Médicament	Administration
Jours 1 et 8	Administrer 8 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse (ou un agent équivalent)	Durant l'heure qui précède l'administration d'Imdelltra
Jours 1, 8 et 15	Administrer 1 litre de solution physiologique salée par voie intraveineuse sur une période de 4 à 5 heures	Immédiatement après la fin de la perfusion d'Imdelltra

- Le cathéter intraveineux ayant servi à administrer la prémédication peut être utilisé pour administrer la perfusion d'Imdelltra.
- Rincer le cathéter intraveineux avec de la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % pendant 3 à 5 minutes.
- Inspecter Imdelltra avant l'administration afin de déceler la présence de particules ou un changement de couleur. Consulter le [Tableau 1](#) pour connaître le schéma posologique recommandé (voir la section [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#)).
- Administrer la solution Imdelltra reconstituée et diluée par une perfusion intraveineuse de 1 heure à débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion. La pompe à perfusion utilisée doit être programmable, verrouillable, sans élastomère et munie d'une alarme (voir la section [4.3, Reconstitution](#)).
- Le [Tableau 9](#) fournit les renseignements concernant la durée et le débit de la perfusion.

Tableau 9. Information sur l'administration d'Imdelltra

Durée de la perfusion de 250 mL de solution pour perfusion intraveineuse préparée	Débit de la perfusion (mL/heure)
1 heure	250

- Le sac à perfusion vide ainsi que la tubulure de perfusion doivent être éliminés conformément aux exigences locales.
- Consulter le [Tableau 1](#) pour connaître les modalités de surveillance recommandées après l'administration d'Imdelltra (voir la section [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#)).

4.5 Dose oubliée

Si une dose d'Imdelltra est omise, il faut planifier un nouveau rendez-vous dès que possible. Pour les recommandations concernant la posologie à la suite d'une interruption du traitement, consulter le [Tableau 2](#) (voir la section [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#)).

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant une surdose d'Imdelltra. En cas de surdose, surveiller l'apparition d'effets indésirables chez le patient et administrer un traitement de soutien approprié.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif), ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 10. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre lyophilisée pour solution, flacons de 1 mg et 10 mg	Acide L-glutamique, hydroxyde de sodium, polysorbate 80, saccharose

Imdelltra est présenté dans un flacon unidose sous forme de poudre lyophilisée stérile blanche à légèrement jaunâtre, sans agent de conservation, qui doit être reconstituée afin de fournir une dose de 1 mg ou de 10 mg. La solution reconstituée doit être diluée dans un sac à perfusion contenant un agent stabilisant de solution intraveineuse et une solution physiologique salée à 0,9 %. Pour la liste des ingrédients non médicinaux que contient le flacon, consulter le [Tableau 10](#).

L'agent stabilisant de solution intraveineuse est présenté sous forme de solution stérile limpide, incolore à jaunâtre, sans agent de conservation. Le flacon contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique monohydraté, chlorhydrate de lysine, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

Contenu de la boîte :

- Une boîte d'Imdelltra à **1 mg** contient 1 flacon de 1 mg d'Imdelltra et 2 flacons de 7 mL d'agent stabilisant de solution intraveineuse.
- Une boîte d'Imdelltra à **10 mg** contient 1 flacon de 10 mg d'Imdelltra et 2 flacons de 7 mL d'agent stabilisant de solution intraveineuse.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3, ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines

Il est possible qu'Imdelltra ait une incidence sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Il faut conseiller aux patients de ne pas conduire ni utiliser des machines s'ils présentent des symptômes susceptibles de nuire à leur capacité d'effectuer ces activités (p. ex., symptômes d'ICANS tels que des convulsions ou une baisse du niveau de conscience) et de s'en abstenir jusqu'à ce que les symptômes se résorbent.

Système endocrinien et métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été signalé chez des patients traités par Imdelltra (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il est particulièrement important de surveiller l'apparition de signes ou de symptômes de SLT chez les patients qui présentent une charge tumorale importante, des tumeurs à prolifération rapide ou une diminution de la fonction rénale. Il est recommandé de veiller à ce que les patients qui présentent un risque élevé de SLT reçoivent une hydratation adéquate, ainsi qu'un traitement prophylactique par un hypo-uricémiant. Il est recommandé de procéder régulièrement à des analyses biochimiques sanguines, et tout résultat anormal doit être pris en charge rapidement.

Hématologie

Cytopénies

Imdelltra peut causer des cytopénies, y compris une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie. Selon les données groupées sur l'innocuité (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)), une diminution du nombre de neutrophiles est survenue chez 14,6 % des patients traités par Imdelltra, ce qui comprend des événements de grade 3 ou 4 chez 7 % des patients. La médiane du temps écoulé avant la survenue d'une neutropénie de grade 3 ou 4 était de 29,5 jours (min.-max. : 2-213 jours). Une diminution du nombre de plaquettes est survenue chez 34,2 % des patients, notamment des événements de grade 3 ou 4 chez 3,8 % des patients. La médiane du temps écoulé avant la survenue d'une diminution du nombre de plaquettes de grade 3 ou 4 était de 50 jours (min.-max. : 3-420 jours). Une baisse du taux d'hémoglobine est survenue chez 57,6 % des patients, ce qui comprend des événements de grade 3 ou 4 chez 4,9 % des patients. Une neutropénie fébrile est survenue chez 0,5 % des patients traités par Imdelltra.

Il faut surveiller les patients de près pour déceler les signes et les symptômes de cytopénie. Effectuer un hémogramme avant d'amorcer le traitement par Imdelltra, avant l'administration de chaque dose et lorsque cela s'avère pertinent, selon le tableau clinique. Selon la gravité des cas de cytopénie, interrompre temporairement le traitement par Imdelltra ou y mettre fin de manière définitive (voir la section [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#)).

Fonction hépatique

Hépatotoxicité

Imdelltra peut avoir des effets toxiques hépatiques.

Selon les données groupées sur l'innocuité (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)), un taux élevé d'ALAT a été observé chez 42,8 % des patients traités par Imdelltra, et une hausse du taux d'ALAT de grade 3 ou 4 est survenue chez 3,2 % des patients du même groupe. Un taux élevé d'ASAT a été observé chez 44,9 % des patients, et une hausse du taux d'ASAT de grade 3 ou 4 est survenue chez 4,3 % des patients. Un taux élevé de bilirubine a été observé chez 15 % des patients, et une hausse du taux de bilirubine de grade 3 ou 4 est survenue chez 2,1 % des patients (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Une hausse des taux d'enzymes hépatiques peut survenir en présence ou en l'absence d'un SLC concomitant. Mesurer les taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine avant d'amorcer le traitement par Imdelltra, avant l'administration de chaque dose et lorsque cela s'avère pertinent, selon le tableau clinique. Interrompre le traitement par Imdelltra ou y mettre fin de manière définitive, selon la gravité du cas (voir la section [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#)).

Troubles immunitaires

Administration concomitante de vaccins vivants

L'innocuité de l'immunisation par des vaccins vivants ou des vaccins vivants atténués durant ou après le traitement par Imdelltra n'a pas fait l'objet d'études. L'administration de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée au cours des 4 semaines suivant l'administration de la première dose d'Imdelltra et jusqu'à 42 jours après la fin du traitement par Imdelltra.

Syndrome de libération des cytokines (SLC)

Imdelltra peut causer un SLC, y compris des réactions graves ou mettant la vie en danger. Les signes et les symptômes cliniques associés au SLC peuvent inclure, sans s'y limiter : pyrexie, hypotension, tachycardie, céphalées, hypoxie, nausées, vomissements et taux élevés d'enzymes hépatiques.

Selon les données groupées sur l'innocuité (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)), un SLC est survenu chez 55,1 % des patients, ce qui comprend des cas de grade 1 chez 34,2 % des patients, des cas de grade 2 chez 19,3 % des patients, des cas de grade 3 chez 1,1 % des patients, et des cas de grade 4 chez 0,5 % des patients. Une récurrence du SLC est survenue chez 23 % des patients. Du tocilizumab a été administré à 14 sujets (7,5 %) pour le traitement du SLC.

La plupart des cas (43,3 %) sont survenus après l'administration de la première dose d'Imdelltra; 28,9 % des patients ont présenté un SLC, tous grades confondus, après l'administration de la deuxième dose, et 8,6 % des patients ont présenté un SLC après l'administration de la troisième dose ou à un moment ultérieur. Après les perfusions du jour 1, du jour 8 et du jour 15, respectivement 16,0 %, 4,3 % et 1,1 % des patients ont présenté un SLC de grade ≥ 2 . La médiane du temps écoulé avant la survenue d'un SLC, tous grades confondus, était de 15,1 heures (min.-max. : 0-165 heures) après l'administration de la dose la plus récente. La médiane du temps écoulé entre l'administration de la dose d'Imdelltra la plus récente et la survenue d'un SLC de grade ≥ 2 était de 13,4 heures (min.-max. : 0-231 heures).

Administrer Imdelltra conformément au schéma d'augmentation graduelle de la dose recommandé et administrer les médicaments concomitants pertinents avant et après les perfusions d'Imdelltra du cycle 1 afin de diminuer le risque de SLC (voir la section [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#)). Administrer Imdelltra dans un établissement de santé disposant de l'équipement nécessaire à la surveillance et à la prise en charge du SLC. Il faut s'assurer que les patients sont bien hydratés avant l'instauration du traitement par Imdelltra.

Il faut surveiller les patients de près pour déceler les signes et les symptômes du SLC lors du traitement par Imdelltra (voir la section [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#)). Au premier signe de SLC, interrompre immédiatement la perfusion d'Imdelltra, évaluer l'état du patient en vue d'une possible hospitalisation et instaurer le traitement de soutien en fonction de la gravité du cas, conformément aux recommandations énoncées dans le [Tableau 3](#) (voir la section 4.2, Dose recommandée et modification posologique); envisager de prendre également les mesures indiquées dans les lignes directrices de pratique en vigueur. La prise en charge du SLC comprend l'administration, notamment, d'antipyrétiques, d'une solution intraveineuse, de vasopresseurs, de corticostéroïdes, d'inhibiteurs de l'IL-6 ou du récepteur de l'IL-6 ou d'une oxygénothérapie, s'il y a lieu. Envisager de procéder à des tests de laboratoire afin de surveiller les paramètres hématologiques ainsi que l'émergence d'une coagulation intravasculaire disséminée, et surveiller les fonctions pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique.

Interrompre le traitement par Imdelltra ou y mettre fin de manière définitive, selon la gravité du cas (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique](#)). Recommander aux patients de consulter un médecin si des signes ou des symptômes de SLC se manifestent.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions graves, ont été signalées chez des patients traités par Imdelltra. Les signes et les symptômes cliniques associés à l'hypersensibilité peuvent inclure, sans s'y limiter, une éruption cutanée et un bronchospasme. Il faut surveiller les patients au cours du traitement par Imdelltra pour déceler les signes et les symptômes d'hypersensibilité et assurer une prise en charge pertinente, selon le tableau clinique. Interrompre le traitement par Imdelltra ou envisager d'y mettre fin de manière définitive, selon la gravité du cas (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique](#)).

Infections

Imdelltra peut causer des infections graves, y compris des infections mettant la vie en danger ou mortelles.

Selon les données groupées sur l'innocuité (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)), des cas d'infection, y compris des infections opportunistes, ont été observés chez 40,6 % des patients qui ont reçu Imdelltra. Des infections de grade 3 ou 4 sont survenues chez 12,3 % des patients. Les infections les plus fréquentes étaient la COVID-19 (8,6 %, la majorité des cas étant survenus durant la pandémie de COVID-19), l'infection des voies urinaires (8,6 %), la pneumonie (8,6 %), l'infection des voies respiratoires (3,2 %) et l'infection à *Candida* (3,2 %). Il faut surveiller les patients avant et pendant le traitement par Imdelltra pour déceler les signes et les symptômes d'infection et prodiguer le traitement pertinent, selon le tableau clinique. Interrompre le traitement par Imdelltra ou y mettre fin de manière définitive, selon la gravité du cas (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique](#)).

Troubles neurologiques

Effets toxiques neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)

Imdelltra peut causer des effets toxiques neurologiques graves ou mettant la vie en danger, y compris l'ICANS.

Selon les données groupées sur l'innocuité (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)), des effets toxiques neurologiques, y compris des cas d'ICANS, ont été signalés chez 47 % des patients; des effets toxiques neurologiques de grade ≥ 3 sont survenus chez 10 % des patients. Les effets toxiques neurologiques les plus fréquents (≥ 2 %) ont été les suivants : céphalées (14,4 %), neuropathie périphérique (7,5 %), altération du goût (5,9 %), étourdissements (5,3 %), insomnie (6,4 %), faiblesse musculaire (3,7 %), troubles de l'équilibre (2,7 %), amnésie (2,1 %) et délire (2,1 %).

Des cas d'ICANS sont survenus chez 3,7 % des patients traités par Imdelltra (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Une récurrence de l'ICANS est survenue chez 1,6 % des patients. Chez la plupart des patients, l'ICANS s'est manifesté après le jour 1 du cycle 2 (23,8 %). Après les perfusions du jour 1, du jour 8 et du jour 15, respectivement 0,5 %, 0,5 % et 1,1 % des patients ont présenté un ICANS de grade ≥ 2 .

La médiane du temps écoulé entre l'administration de la dernière dose d'Imdelltra et l'apparition d'un premier ICANS était de 3 jours (min.-max. : 1-15 jours). L'ICANS peut survenir plusieurs semaines après l'administration d'Imdelltra. La médiane du temps nécessaire au rétablissement des cas d'ICANS était de 33 jours (min.-max. : 1-93 jours). Cinq sujets (2,7 %) ont reçu un traitement contre l'ICANS, y compris des corticostéroïdes, des anticonvulsivants et du tocilizumab.

L'apparition d'un ICANS peut coïncider avec un SLC, ou elle peut survenir à la suite de la résorption d'un SLC ou en l'absence d'un SLC. Les signes et les symptômes cliniques associés à l'ICANS peuvent inclure, notamment, les suivants : état confusionnel, baisse du niveau de conscience, désorientation, somnolence, léthargie et bradyphrénie.

Il faut surveiller les patients de près pour déceler les signes et les symptômes d'effets toxiques neurologiques et d'ICANS au cours du traitement par Imdelltra (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique](#)). Au premier signe d'effets toxiques neurologiques, y compris d'ICANS, évaluer immédiatement l'état du patient et lui administrer un traitement de soutien approprié, selon la gravité du cas. Interrompre le traitement par Imdelltra ou y mettre fin de manière définitive, selon la gravité du cas, conformément aux recommandations énoncées dans le [Tableau 4](#), et envisager de prendre également les mesures indiquées dans les lignes directrices de pratique en vigueur. Recommander aux patients de consulter un médecin si des effets toxiques neurologiques se manifestent.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

Aucune étude clinique n'a été menée afin d'évaluer l'effet d'Imdelltra sur la fertilité (voir la section 16, [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Test de grossesse

Avant l'instauration du traitement par Imdelltra chez une femme apte à procréer, il faut s'assurer qu'elle n'est pas enceinte.

Contraception

Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par Imdelltra et pendant 2 mois après l'administration de la dernière dose.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune donnée n'est disponible au sujet de l'utilisation du tarlatamab chez la femme enceinte. Compte tenu de son mode d'action, Imdelltra pourrait être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir la section 16, [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Imdelltra déclenche l'activation des lymphocytes T et la libération de cytokines; l'activation du système immunitaire peut compromettre la poursuite d'une grossesse. Imdelltra peut être transmis de la mère au fœtus en développement. Les patientes doivent être informées des risques pour le fœtus. Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par Imdelltra et pendant 2 mois après l'administration de la dernière dose.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Aucune donnée n'est disponible au sujet de la possibilité qu'Imdelltra soit excrété dans le lait maternel ou qu'il exerce des effets sur les nourrissons allaités ou la production de lait. Étant donné que de nombreux médicaments, y compris les anticorps, peuvent être excrétés dans le lait maternel chez l'humain, la possibilité qu'ils présentent un risque pour les enfants nourris au sein ne peut pas être écartée. Les effets d'une exposition gastro-intestinale locale et d'une exposition générale limitée à Imdelltra chez les enfants nourris au sein sont inconnus. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, l'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement par Imdelltra et pendant 2 mois après l'administration de la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'Imdelltra chez l'enfant n'ont pas été établies. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a par conséquent autorisé aucune indication concernant l'utilisation d'Imdelltra chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les 187 patients atteints de CPPC qui ont reçu Imdelltra en monothérapie à la dose de 10 mg, 54,0 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 11,8 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les données des études cliniques ne semblent pas indiquer que l'utilisation chez les personnes âgées est associée à des différences sur le plan de l'innocuité. Le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus qui ont participé aux études cliniques n'était pas suffisant pour déterminer si la réponse de ceux-ci est différente de celle des patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

Les données groupées sur l'innocuité présentées dans la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** ainsi que dans la présente section rendent compte de l'exposition à Imdelltra alors qu'il était utilisé en monothérapie, à la dose recommandée de 1 mg le jour 1 du cycle 1, de 10 mg les jours 8 et 15 du cycle 1, puis de 10 mg toutes les 2 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, chez 187 patients atteints de CPPC admis à l'étude de phase I DeLLphi-300 et à l'étude de phase II DeLLphi-301. La durée médiane de l'exposition à Imdelltra a été de 15,4 semaines (min.-max. : 0,1-121,0 semaines). Parmi les patients qui ont reçu Imdelltra, 30,5 % y ont été exposés pendant au moins 6 mois, et 13,9 % y ont été exposés pendant au moins 1 an.

Les effets indésirables les plus courants (> 20 %) ont été les suivants : syndrome de libération des cytokines (55,1 %), fatigue (50,3 %), pyrexie (36,4 %), dysgueusie (35,8 %), diminution de l'appétit (33,2 %), douleur musculosquelettique (29,4 %), constipation (29,9 %), anémie (27,3 %) et nausées (22,5 %).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus courants (≥ 2 %) ont été les suivants : lymphopénie (14,4 %), anémie (6,4 %), hyponatrémie (6,4 %), fatigue (5,9 %), pneumonie (4,3 %), asthénie (10,2 %), hypertension (3,7 %), neutropénie (5,9 %), hypoxie (2,7 %), hausse du taux d'aspartate aminotransférase (2,7 %), diminution de l'appétit (2,1 %) et syndrome de la veine cave supérieure (2,1 %).

Des événements indésirables graves sont survenus chez 55,6 % des patients qui ont reçu Imdelltra. Les événements indésirables graves qui sont survenus chez ≥ 2 % des patients ont été les suivants : syndrome de libération des cytokines (23,5 %), pyrexie (3,7 %), pneumonie (3,7 %), hyponatrémie (3,2 %), infection des voies respiratoires (2,1 %), ICANS (2,1 %) et syndrome de la veine cave supérieure (2,1 %).

Des événements indésirables mortels sont survenus chez 3,7 % des patients qui ont reçu Imdelltra, y compris les suivants : pneumonie (1,1 %), aspiration (0,5 %), insuffisance respiratoire (0,5 %), infarctus du myocarde (0,5 %), embolie pulmonaire (0,5 %) et acidose respiratoire (0,5 %).

On a mis fin de façon permanente au traitement par Imdelltra en raison d'un événement indésirable chez 7,0 % des patients. Les événements indésirables ayant nécessité l'arrêt du traitement par

Imdelltra comprenaient les suivants : syndrome de libération des cytokines (1,1 %), syndrome de lyse tumorale (1,1 %), et anémie, aspiration, thrombocytopenie, cholestase, pneumonie liée à la COVID-19, anomalie de l'indice fonctionnel ECOG, faiblesse musculaire, compression médullaire tumorale, effet toxique neurologique, obstruction biliaire, insuffisance hépatique, syndrome de la veine cave supérieure et lésion rénale aiguë (0,5 % dans chaque cas).

Le traitement par Imdelltra a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 30,5 % des patients. Les effets indésirables graves ayant nécessité l'interruption du traitement chez ≥ 2 % des patients ont été les suivants : syndrome de libération des cytokines (3,2 %), COVID-19 (3,2 %), fatigue (3,7 %), et infection des voies respiratoires (2,1 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

Les caractéristiques démographiques des patients qui ont reçu Imdelltra à la dose recommandée étaient les suivantes : âge médian, 66 ans (min.-max. : 35-82 ans); sexe masculin, 65 %; personnes blanches, 70 %; personnes asiatiques, 26 %; personnes noires ou afro-américaines, 2,1 %; personnes d'origine ethnique hispanique ou latino-américaine, 2,1 %.

Les effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 5 % chez les patients traités par Imdelltra sont présentés au [Tableau 11](#).

Tableau 11. Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 5 % chez les patients atteints d'un CPPC de stade étendu ayant reçu Imdelltra à la dose de 10 mg au cours de l'étude DeLLphi-300 et de l'étude DeLLphi-301

Effet indésirable	Imdelltra (N = 187)	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Anémie ^a	27,3	6,4
Lymphopénie ^{b, c}	15,5	14,4
Neutropénie ^d	14,4	5,9
Thrombocytopenie ^{b, e}	12,3	2,1
Troubles gastro-intestinaux		
Constipation	29,9	0,5
Nausées	22,5	1,6
Diarrhée	12,3	0,5
Vomissements ^b	11,8	0,5
Douleur abdominale ^f	13,4	0,0

Tableau 11. Effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 5\%$ chez les patients atteints d'un CPPC de stade étendu ayant reçu Imdelltra à la dose de 10 mg au cours de l'étude DeLLphi-300 et de l'étude DeLLphi-301

Effet indésirable	Imdelltra (N = 187)	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue ^{b, g}	50,3	10,2
Pyrexie	36,4	0,0
Œdème ^h	7,0	0,0
Frissons	7,0	0,0
Troubles du système immunitaire		
Syndrome de libération des cytokines	55,1	1,6
Infections et infestations		
COVID-19 ^b	8,6	0,5
Infection des voies urinaires ^b	8,6	1,1
Pneumonie ^{b, i}	8,6	4,3
Examens		
Perte pondérale	12,8	1,1
Hausse des taux de transaminases ^j	16,6	3,7
Baisse du nombre de lymphocytes	6,4	6,4
Hausse du taux sanguin de créatinine	5,9	0,5
Baisse du nombre de neutrophiles	5,3	3,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	33,2	2,1
Hyponatrémie ^b	16,6	6,4
Hypomagnésémie	12,8	0,5
Hypokaliémie	12,3	1,6
Hyperglycémie ^b	9,1	1,1
Hypoalbuminémie	7,5	0,0
Hypophosphatémie ^b	5,9	0,5
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique ^k	29,4	1,1
Troubles du système nerveux		
Dysgueusie ^l	35,8	0,0
Neuropathie sensorielle périphérique ^m	5,9	0,0
Céphalées	14,4	0,0
Altération du goût ^b	5,9	0,0
Étourdissements	5,3	0,0

Tableau 11. Effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 5\%$ chez les patients atteints d'un CPPC de stade étendu ayant reçu Imdelltra à la dose de 10 mg au cours de l'étude DeLLphi-300 et de l'étude DeLLphi-301

Effet indésirable	Imdelltra (N = 187)	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Troubles psychiatriques		
État confusionnel	6,4	1,1
Insomnie	6,4	0,5
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée ^{b, n}	17,1	2,1
Toux ^o	16,0	0,0
Toux productive	5,3	0,0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	11,2	0,0
Éruption cutanée ^{b, p}	7,5	1,1
Troubles vasculaires		
Hypertension	7,5	3,7
Hypotension	7,5	1,1

Événements indésirables codés à l'aide du MedDRA, version 26.1.

Étude DeLLphi-300 : Lorsque les renseignements pertinents étaient disponibles, les données concernant les cas de SLC tirées de Lee *et al.* 2014 ont été converties selon les critères de l'ASTCT de 2019. Les données concernant les autres événements ont quant à elles été converties selon les critères CTCAE, de la version 4.0 à la version 5.0.

Étude DeLLphi-301 : Les grades des cas de SLC et d'ICANS sont fondés sur les critères de l'ASTCT de 2019. Les grades de tous les autres événements sont fondés sur les critères CTCAE, version 5.0.

^a Comprend anémie et baisse du taux d'hémoglobine.

^b Indique que le grade attribué initialement aux cas de syndrome de libération des cytokines/aux événements indésirables d'après les données de Lee *et al.* 2014/CTCAE, version 4.0, ont été maintenus.

^c Comprend lymphopénie et baisse du nombre de lymphocytes.

^d Comprend neutropénie et baisse du nombre de neutrophiles.

^e Comprend thrombocytopénie et baisse de la numération plaquettaire.

^f Comprend douleur abdominale, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse et gêne abdominale.

^g Comprend fatigue et asthénie.

^h Comprend œdème périphérique, œdème, œdème du visage, œdème localisé et enflure périphérique.

ⁱ Comprend pneumonie, pneumonie liée à la COVID-19, pneumonie organisée, infection des voies respiratoires inférieures et pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*.

^j Comprend hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse des taux d'enzymes hépatiques et hausse des taux de transaminases.

^k Comprend douleur musculosquelettique, myalgie, arthralgie, dorsalgie, douleur aux extrémités, cervicalgie, douleur thoracique musculosquelettique, douleur thoracique non cardiaque et douleur osseuse.

^l Comprend dysgueusie, agueusie et anosmie.

^m Comprend paresthésie, neuropathie sensorielle périphérique, hypoesthésie et agueusie.

ⁿ Comprend dyspnée et dyspnée d'effort.

^o Comprend toux et toux productive.

^p Comprend éruption cutanée, éruption maculopapuleuse et éruption érythémateuse.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables survenus à une fréquence < 5 % chez les patients atteints de CPPC étaient les suivants :

Troubles cardiaques : tachycardie sinusale (3,7 %), tachycardie (2,1 %), bradycardie sinusale (1,6 %)

Troubles généraux et réactions au point d'administration : douleur thoracique (4,3 %)

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite (0,5 %)

Lésion, empoisonnement et complications liées à une intervention : réaction liée à la perfusion (1,1 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale (1,1 %)

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : faiblesse musculaire (3,7 %)

Troubles du système nerveux : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (3,7 %), syndrome de Guillain-Barré (0,5 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hypoxie (4,3 %)

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Le [Tableau 12](#) présente un résumé des résultats de laboratoire anormaux observés chez plus de 20 % des patients ayant reçu Imdelltra selon le schéma posologique recommandé au cours des études DeLLphi-300 et DeLLphi-301.

Tableau 12. Résultats de laboratoire anormaux (≥ 20 %) ayant connu une détérioration par rapport aux valeurs initiales chez les patients qui ont reçu Imdelltra au cours de l'étude DeLLphi-300 et de l'étude DeLLphi-301

Résultats de laboratoire anormaux	N1	Imdelltra (N = 187)	
		Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Chimie du sang			
Baisse du taux de sodium	187	68,4	16,6
Baisse de la kaliémie	187	50,3	4,8
Baisse du taux d'albumine	187	47,6	1,1
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	187	44,9	4,3
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	187	42,8	3,2
Baisse du taux de magnésium	187	33,7	2,1
Hausse du taux de créatinine	187	30,5	0,5
Hausse du taux de créatinine kinase 2	164	26,8	1,2
Hausse du taux de sodium	187	26,2	0,0

Tableau 12. Résultats de laboratoire anormaux ($\geq 20\%$) ayant connu une détérioration par rapport aux valeurs initiales chez les patients qui ont reçu Imdelltra au cours de l'étude DeLLphi-300 et de l'étude DeLLphi-301

Résultats de laboratoire anormaux	N1	Imdelltra (N = 187)	
		Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hausse du taux de phosphatase alcaline	187	23,0	0,5
Hématologie			
Baisse du nombre de lymphocytes	184	85,3	58,2
Baisse du taux d'hémoglobine	184	57,6	4,9
Baisse du nombre de globules blancs	184	47,8	4,9
Baisse du nombre de plaquettes	184	34,2	3,8

N1 = nombre de patients pour lesquels on dispose des valeurs initiales et d'au moins une évaluation après le début de l'étude pour le paramètre en question

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude en règle portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée pour Imdelltra. Le traitement par Imdelltra entraîne une libération transitoire de cytokines, ce qui peut occasionner l'inhibition des enzymes CYP450 et donner lieu à une augmentation de l'exposition aux substrats des enzymes CYP administrés de façon concomitante en présence d'un syndrome de libération des cytokines ou jusqu'à 14 jours après la survenue d'un tel événement. Il convient de surveiller l'apparition d'événements indésirables connus chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par un substrat des enzymes CYP450, surtout s'il s'agit d'un médicament ayant une marge thérapeutique étroite. S'il y a lieu, modifier la dose du médicament concomitant.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les comportements n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude en règle portant sur les interactions médicament-médicament n'a été effectuée.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec des tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Imdelltra (tarlatamab) est une molécule bispécifique mobilisatrice de lymphocytes T ciblant le ligand DLL3 et l'antigène CD3. Elle se lie au ligand DLL3 exprimé à la surface des cellules, y compris les cellules cancéreuses, ainsi qu'à l'antigène CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T. Le tarlatamab déclenche l'activation des lymphocytes T, la production de cytokines inflammatoires et la lyse des cellules exprimant le ligand DLL3.

Lors d'études non cliniques, le tarlatamab a eu une activité antitumorale dans des modèles murins de CPPC.

10.2 Pharmacodynamie

Après une seule perfusion de tarlatamab, la réponse pharmacodynamique se caractérisait par une augmentation transitoire des taux de cytokines.

Cytokines sériques

Une hausse transitoire des taux sériques des cytokines IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 et IFN- γ a été observée lors de l'administration de tarlatamab à une dose de 0,3 mg ou plus. La hausse des taux de cytokines culminait généralement 24 heures après l'administration de la première dose de 1 mg de tarlatamab, le jour 1 du cycle 1; les taux étaient de retour aux valeurs initiales avant la perfusion suivante, le jour 8 du cycle 1.

Analyses de la relation exposition-réponse

Aucune relation d'importance clinique sur le plan de l'efficacité n'a été observée entre l'exposition et la réponse au tarlatamab, selon la comparaison des doses de 10 mg et de 100 mg (10 fois la dose recommandée la plus élevée).

Une relation exposition-réponse est toutefois observée sur d'autres plans, soit entre l'exposition au tarlatamab et la neutropénie ou les effets toxiques neurologiques, y compris l'ICANS; en effet, le risque de neutropénie ou d'effets toxiques neurologiques, y compris d'ICANS, tous grades confondus, est plus élevé lorsque l'exposition est plus importante.

10.3 Pharmacocinétique

Une analyse de population portant sur 420 patients a permis de décrire les paramètres pharmacocinétiques du tarlatamab au moyen d'un modèle de distribution à deux compartiments avec élimination de premier ordre. L'exposition au tarlatamab augmentait de façon proportionnelle à la dose dans l'éventail des doses évaluées, soit des doses de 1 mg à 100 mg administrées toutes les 2 semaines (10 fois la dose approuvée et recommandée la plus élevée). L'état d'équilibre approximatif pour ce qui est de l'exposition sérique au tarlatamab était atteint au jour 15 du cycle 2.

Les paramètres pharmacocinétiques du tarlatamab administré à la posologie recommandée chez les patients atteints de CPPC sont présentés ci-dessous.

Tableau 13. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du tarlatamab

	Paramètre ^a							
	C _{moy} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	ASC _{tau} (ng*jour/mL)	Clairance (L/jour)	Volume de distribution à l'état d'équilibre (L)	T _{max}	T _{1/2} (jour)
Première dose du schéma d'augmentation graduelle, 1 mg	102 (29 %)	285 (41 %)	47 (38 %)	711 (28,7 %)	0,65 (44 %)	8,6 (18,3)	À la fin de la perfusion intraveineuse de 1 h	11,2 (4,3-26,5)
Première dose thérapeutique, 10 mg	1050 (29 %)	2900 (41 %)	502 (39 %)	7370 (29 %)				
État d'équilibre, 10 mg toutes les 2 semaines	1040 (44 %)	3400 (40 %)	495 (73 %)	14 600 (44,5 %)				

^a Les paramètres présentés sont les moyennes géométriques (coefficient de variation en pourcentage [CV%]) obtenues d'après une analyse pharmacocinétique de population. Les paramètres présentés en ce qui concerne la demi-vie d'élimination terminale (T_{1/2}) sont les médianes (min.-max.).

Absorption

Le tarlatamab étant administré par voie intraveineuse, il sera de toute évidence immédiatement et entièrement biodisponible. La concentration sérique maximale (T_{max}) est atteinte à la fin de la perfusion de 1 h lorsque le médicament est administré par voie intraveineuse.

Distribution

La moyenne géométrique (CV%) pour ce qui est du volume de distribution à l'état d'équilibre est de 8,6 L (18,3 %).

Métabolisme

La voie métabolique du tarlatamab n'a pas été caractérisée. Comme d'autres protéines thérapeutiques, le tarlatamab devrait être dégradé en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques.

Élimination

La clairance générale estimée était de 0,65 L/jour (CV% entre les sujets : 44 %), et la demi-vie d'élimination terminale médiane était d'environ 11,2 jours (min.-max. : 4,3-26,5 jours) chez les sujets atteints de CPPC.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Âge** : Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucune différence d'importance clinique liée à l'âge (de 32 à 82 ans) n'a été constatée quant aux paramètres pharmacocinétiques du tarlatamab.
Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a par conséquent autorisé aucune indication concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants.
- **Sexe** : Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucune différence d'importance clinique liée au sexe n'a été constatée quant aux paramètres pharmacocinétiques du tarlatamab.

- **Origine ethnique** : Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucune différence d'importance clinique liée à l'origine ethnique (personnes blanches et personnes asiatiques) n'a été constatée quant aux paramètres pharmacocinétiques du tarlatamab.
- **Insuffisance hépatique** : Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucune différence d'importance clinique liée à la présence d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'ASAT $>$ LSN) n'a été constatée quant aux paramètres pharmacocinétiques du tarlatamab. Les effets d'une insuffisance hépatique modérée ou grave (bilirubine totale $>$ $1,5 \times$ LSN, sans égard au taux d'ASAT) sur les paramètres pharmacocinétiques du tarlatamab sont inconnus.
- **Insuffisance rénale** : Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucune différence d'importance clinique liée à la présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] de ≥ 30 mL/min à $<$ 90 mL/min) n'a été constatée quant aux paramètres pharmacocinétiques du tarlatamab. Les effets d'une insuffisance rénale grave (TFGe de 15 à 29 mL/min) ou terminale (TFGe $<$ 15 mL/min) sur les paramètres pharmacocinétiques du tarlatamab sont inconnus.
- **Poids corporel** : Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucune différence d'importance clinique liée au poids corporel (de 35 à 149 kg) n'a été constatée quant aux paramètres pharmacocinétiques du tarlatamab.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver Imdelltra et les flacons d'agent stabilisant de solution intraveineuse dans l'emballage original, au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à l'abri de la lumière, jusqu'au moment de leur utilisation. NE PAS congeler.

Le [Tableau 14](#) présente les renseignements concernant la durée de conservation des sacs à perfusion contenant la solution Imdelltra préparée. La poudre lyophilisée Imdelltra et les flacons d'agent stabilisant de solution intraveineuse peuvent être conservés à la température ambiante au maximum 24 heures, dans l'emballage original pour les protéger de la lumière.

Tableau 14. Durée de conservation maximale

	Température ambiante 20 °C à 25 °C	Réfrigérateur 2 °C à 8 °C
Sac à perfusion contenant la solution Imdelltra préparée	8 heures*	7 jours*

* La durée de conservation comprend la durée totale permise, de la reconstitution du contenu du flacon jusqu'à la fin de la perfusion. Si la solution Imdelltra préparée en sac à perfusion n'est pas administrée dans les délais précisés en fonction des températures indiquées, elle doit être jetée. Il ne faut pas la remettre au réfrigérateur.

Tout médicament non utilisé ainsi que tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

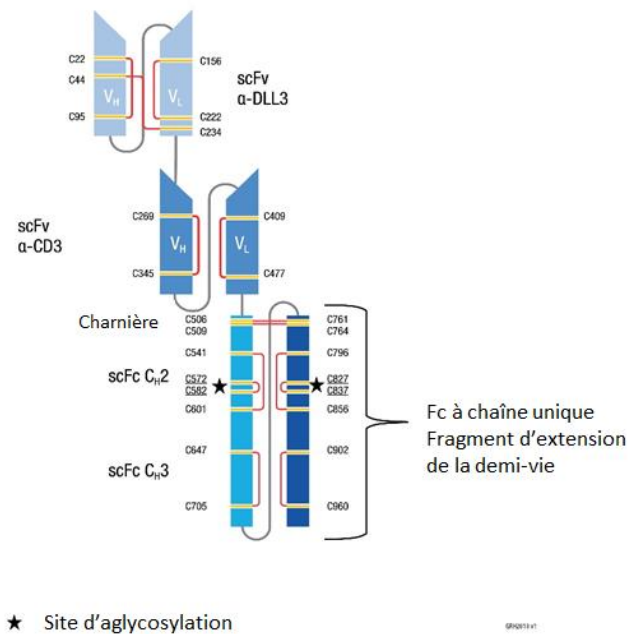
Substance pharmaceutique

Nom propre : tarlatamab pour injection

Formule moléculaire et masse moléculaire : IMDELLTRA est constitué de 982 acides aminés et a un poids moléculaire d'environ 105 kilodaltons.

Formule de structure : Imdelltra est une molécule bispécifique mobilisatrice de lymphocytes T qui se lie sélectivement au ligand DLL3 (exprimé à la surface des cellules, y compris les cellules cancéreuses) et à l'antigène CD3 (exprimé à la surface des lymphocytes T).

Les domaines structuraux du tarlatamab sont illustrés dans la figure ci-dessous.



Propriétés physicochimiques : Imdelltra est une poudre lyophilisée stérile blanche à légèrement jaunâtre, sans agent de conservation, qui doit être reconstituée et est présentée dans un flacon unidose.

Norme pharmaceutique : Reconnue

Caractéristiques du produit : Imdelltra est produit à l'aide de techniques de recombinaison de l'ADN dans des cellules d'ovaire de hamster chinois.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu

Tableau 15. Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'étude DeLLphi-301

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe, n (%)
20200491 (DeLLphi-301)	Essai multicentrique ouvert, de phase II, comportant un seul groupe	Les patients ont reçu une dose initiale de 1 mg par voie intraveineuse le jour 1 du cycle 1, suivie de doses de 10 mg le jour 8, le jour 15, puis toutes les 2 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables	99	63,6 ans (35-82 ans)	Hommes : 71 (71,7 %) Femmes : 28 (28,3)

L'efficacité d'Imdelltra a été évaluée chez les patients qui ont participé à l'étude DeLLphi-301, un essai multicentrique ouvert de phase II. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient être atteints d'un CPPC récidivant/réfractaire ayant progressé après un traitement antérieur comprenant une chimiothérapie à base de sels de platine de même qu'au moins un autre traitement antérieur, avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, et présenter au moins une lésion mesurable selon la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Les patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques, des signes de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite non infectieuse, une infection générale évolutive au cours des 7 jours précédant l'administration de la première dose, des antécédents d'hypophysite ou de dysfonctionnement hypophysaire, une infection par un virus de l'hépatite ou une immunodéficience évolutive étaient exclus de l'étude.

Au total, 99 patients ont reçu Imdelltra par voie intraveineuse selon un schéma d'augmentation graduelle de la dose, soit une dose de 1 mg le jour 1 du cycle 1, suivie de doses de 10 mg le jour 8 et le jour 15 du cycle 1, puis de doses de 10 mg toutes les 2 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Les caractéristiques démographiques étaient les suivantes : l'âge médian était de 64 ans (min.-max. 35-82 ans), et 48,5 % des patients avaient 65 ans ou plus; 71,7 % des sujets étaient de sexe masculin; 57,6 % des sujets étaient des personnes blanches, 41,4 %, des personnes asiatiques et 1 %, des personnes d'origine ethnique hispanique ou latino-américaine; 26,3 % des patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 et 73,7 %, un indice fonctionnel ECOG de 1.

Les patients présentaient une maladie métastatique au début de l'étude dans 98 % des cas; 22,2 % des patients avaient des antécédents de métastases cérébrales; 8,1 % des sujets n'avaient jamais fumé, 73,7 % étaient d'anciens fumeurs, et 18,2 % étaient fumeurs. Le nombre médian de traitements antérieurs reçus était de 2. La totalité des patients avait reçu un traitement antérieur par sels de platine; 20,2 % avaient reçu un traitement antérieur par topotécan et 73,7 %, un traitement antérieur par anti-

PD-L1. La sensibilité aux sels de platine a été déterminée d'après le temps écoulé entre la fin du traitement de première intention par sels de platine et la progression de la maladie, et les résultats à cet égard étaient connus pour 69 patients (70 %). Le CPPC était résistant aux sels de platine (temps écoulé avant la progression < 90 jours) chez 27 patients (27 %), et il était sensible aux sels de platine (temps écoulé avant la progression ≥ 90 jours) chez 42 patients (42 %).

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO), d'après une évaluation centrale indépendante réalisée à l'insu selon la version 1.1 des critères RECIST. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la durée de la réponse (DR). Les évaluations tumorales étaient réalisées toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Résultats de l'étude

Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés dans le [Tableau 16](#).

Tableau 16. Résultats relatifs à l'efficacité au cours de l'étude DeLLphi-301

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	Imdelltra (n = 99)
Taux de réponse objective (TRO)	
TRO, % (IC à 95 %) ^a	40,4 (30,7, 50,7)
Réponse complète, n (%)	1 (1,0)
Réponse partielle, n (%)	39 (39,4)
Durée de la réponse (DR)	
Médiane (IC à 95 %), mois	NA (5,9, NA)

IC : intervalle de confiance; NA : non atteint

^a D'après une évaluation centrale indépendante réalisée à l'insu

En ce qui concerne les 69 patients pour lesquels les données relatives à la sensibilité aux sels de platine étaient disponibles, le TRO était de 51,9 % (IC à 95 % : 31,9, 71,3) chez les 27 patients atteints d'un CPPC résistant aux sels de platine, alors qu'il était de 31,0 % (IC à 95 % : 17,6, 47,1) chez les 42 patients atteints d'un CPPC sensible aux sels de platine.

La médiane du temps écoulé avant l'obtention d'une réponse était de 1,4 mois (min.-max. : 1,1-2,8 mois). Chez 57,5 % des 40 patients ayant obtenu une réponse, la durée de la réponse observée était ≥ 6 mois.

14.3 Immunogénicité

La fréquence de résultats positifs aux épreuves de détection des anticorps anti-médicament est fortement liée à la sensibilité et à la spécificité de la technique de dosage. En raison des différences entre les méthodes d'analyse, il est impossible d'effectuer une comparaison significative entre la fréquence des anticorps anti-médicament dans les études décrites ci-dessous et la fréquence des anticorps anti-tarlatamab dans d'autres études, y compris celles portant sur le tarlatamab ou sur d'autres molécules mobilisatrices de lymphocytes T ciblant le ligand DLL3.

Au cours de l'étude DeLLphi-301, parmi les patients qui ont reçu Imdelltra à la dose initiale et à la dose complète, conformément au schéma d'augmentation graduelle, et chez qui l'immunogénicité pouvait

être évaluée, 3,2 % des patients (4/124) ont eu un résultat positif en ce qui concerne la présence d'anticorps anti-tarlatamab. Aucun patient n'a présenté d'anticorps neutralisants d'après les résultats des essais biologiques réalisés à partir de cultures cellulaires. La présence d'anticorps anti-médicament étant peu fréquente, leur effet sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'innocuité et l'efficacité du médicament est inconnu.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cancérogénicité : Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec le tarlatamab.

Génotoxicité : Aucune étude de génotoxicité n'a été menée avec le tarlatamab.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Aucune donnée n'est disponible au sujet de l'utilisation du tarlatamab chez la femme enceinte.

Au cours d'une étude de toxicité sur le développement embryofœtal, une molécule de substitution murine du tarlatamab a été administrée par voie intraveineuse à des souris gravides au cours de la période d'organogenèse. La molécule de substitution murine a traversé la barrière placentaire. Néanmoins, aucun signe de toxicité maternelle, de toxicité embryofœtale ou de tératogénicité n'a été constaté.

Altération de la fertilité : Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer l'effet du tarlatamab sur la fertilité.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **IMDELLTRA**^{MC}

tarlatamab pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **Imdelltra** et lors de chaque perfusion. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**Imdelltra**.

Mises en garde et précautions importantes

Imdelltra peut avoir des effets secondaires graves susceptibles d'être sérieux ou de mettre la vie en danger, notamment les suivants :

- Un effet secondaire grave, le syndrome de libération des cytokines (SLC), qui est susceptible d'être sérieux ou de mettre la vie en danger, peut survenir. Les symptômes incluent habituellement la fièvre (38 °C ou plus) et les frissons. Les autres symptômes du SLC peuvent comprendre les suivants : essoufflement, confusion, agitation, difficulté à respirer, battements cardiaques rapides ou irréguliers, palpitations, étourdissements, maux de tête, nausées et vomissements.
- Des troubles neurologiques graves ou mettant la vie en danger peuvent survenir après la prise d'Imdelltra. Les symptômes peuvent comprendre les suivants : difficulté à parler ou à écrire, pertes de mémoire, modifications de la personnalité (encéphalopathie), confusion, désorientation ou difficulté à penser clairement (delirium), convulsions, perte d'équilibre ou manque de coordination (ataxie), faiblesse ou engourdissement des bras et des jambes, tremblement des mains ou des membres et maux de tête. Certains de ces symptômes peuvent être des signes d'une réaction immunitaire grave, soit le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices. Ces effets peuvent se manifester des jours ou des semaines après l'injection et sont parfois subtils au début.

Pendant votre traitement par Imdelltra, votre professionnel de la santé surveillera votre état afin de déceler les signes et les symptômes de SLC et de troubles neurologiques. Si vous constatez l'apparition de n'importe lequel de ces signes ou symptômes de SLC ou de troubles neurologiques à tout moment de votre traitement par Imdelltra, communiquez immédiatement avec votre médecin ou obtenez de l'aide médicale d'urgence.

Pourquoi Imdelltra est-il utilisé?

Imdelltra est un médicament contre le cancer dont la substance active est le tarlatamab.

« Pour l'indication suivante, Imdelltra a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il a été approuvé, après examen, par Santé Canada et peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne comme il se doit. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements. »

Imdelltra est utilisé pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules :

- qui s'est propagé dans les poumons ou à d'autres parties de l'organisme, et
- pour lequel au moins deux traitements ont déjà été utilisés, y compris une chimiothérapie incluant un sel de platine, traitements qui n'ont pas fonctionné ou qui ne fonctionnent plus.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bienfait prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de médicaments doivent convenir par écrit d'indiquer dans la monographie que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement les résultats obtenus avec le médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment Imdelltra agit-il?

Imdelltra est une molécule bispécifique qui se lie au ligand DLL3 à la surface des cellules tumorales dans les cas de cancer du poumon à petites cellules, ainsi qu'à la surface des lymphocytes T (un type de globule blanc). Imdelltra agit en se fixant à ces cellules et en les regroupant afin d'aider votre système immunitaire à cibler les cellules du cancer du poumon à petites cellules.

Si vous avez des questions sur le mode d'action d'Imdelltra ou les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, posez-les à votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients d'Imdelltra?

Ingrédient médicinal : tarlatamab

Ingrédients non médicinaux : acide L-glutamique, hydroxyde de sodium, polysorbate 80, saccharose

Ingrédients de l'agent stabilisant de solution intraveineuse, un liquide que le professionnel de la santé utilisera pour préparer votre dose d'Imdelltra : acide citrique monohydraté, chlorhydrate de lysine, eau pour injection, hydroxyde de sodium et polysorbate 80.

Imdelltra est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre lyophilisée pour solution pour perfusion intraveineuse, 1 mg ou 10 mg par flacon.

Chaque emballage contient 3 flacons : 1 flacon contenant Imdelltra à 1 mg ou à 10 mg sous forme de poudre, et 2 flacons contenant 7 mL d'agent stabilisant de solution intraveineuse.

Ne prenez pas Imdelltra si :

- Vous êtes allergique au tarlatamab ou à l'un des autres ingrédients d'Imdelltra. Si vous avez un doute au sujet de vos allergies, discutez-en avec votre médecin ou un membre du personnel infirmier avant qu'Imdelltra vous soit administré.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Imdelltra afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous avez une infection.
- Vous présentez ou avez déjà présenté des problèmes touchant le système nerveux.
- Vous présentez ou avez déjà présenté des problèmes touchant le foie ou les reins.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.
- Vous avez reçu un vaccin récemment ou vous prévoyez recevoir un vaccin. Vous ne devez recevoir aucun vaccin vivant au cours d'une période allant de 4 semaines avant le début du traitement par Imdelltra et jusqu'à 6 semaines après la fin du traitement.

Imdelltra peut avoir des effets secondaires graves susceptibles d'être sérieux ou de mettre la vie en danger.

Ces effets secondaires incluent le syndrome de libération des cytokines (SLC) et le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices.

Si vous présentez n'importe lequel des symptômes mentionnés précédemment, dans l'encadré Mises en garde et précautions importantes, communiquez immédiatement avec votre médecin ou obtenez de l'aide médicale d'urgence. Votre médecin pourrait vous prescrire des médicaments pour traiter vos effets secondaires. Votre professionnel de la santé surveillera l'apparition de ces problèmes au cours du traitement par Imdelltra.

Autres mises en garde à connaître

• Grossesse, contraception, allaitement et fertilité

Les effets d'Imdelltra chez les femmes enceintes sont inconnus.

- Imdelltra pourrait avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître. La possibilité d'une grossesse doit être écartée avant le traitement par Imdelltra. Si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou prévoyez le devenir, informez-en votre professionnel de la santé.
- Si vous devenez enceinte pendant le traitement par Imdelltra, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. Les femmes qui peuvent devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception pendant le traitement par Imdelltra et pendant 2 mois après l'administration de la dernière dose. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les méthodes de contraception fiables.
- Il n'a pas été établi si, oui ou non, Imdelltra passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Imdelltra et pendant au moins 2 mois après avoir reçu votre dernière dose.
- Les effets d'Imdelltra sur la fertilité des hommes et des femmes sont inconnus.

• Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines

- Vous ne devez pas conduire un véhicule, faire fonctionner de la machinerie lourde ou potentiellement dangereuse ni vous livrer à toute tâche ou activité dangereuse après la perfusion d'Imdelltra, au cas où vous présenteriez des symptômes neurologiques (p. ex., étourdissements, convulsions, somnolence et confusion), et ce, jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Imdelltra :

- On ne sait pas quels médicaments peuvent interagir avec Imdelltra.

Comment faut-il prendre Imdelltra?

Votre professionnel de la santé vous administrera Imdelltra par perfusion intraveineuse (dans une veine) pendant 1 heure.

Le calendrier d'administration d'Imdelltra est le suivant : jour 1, jour 8, jour 15, puis toutes les 2 semaines.

Le jour 1 et le jour 8 du cycle 1, vous recevrez un médicament (p. ex. un corticostéroïde) 1 heure avant de recevoir Imdelltra afin d'aider à réduire le risque d'effets secondaires. Ce médicament vous sera administré par perfusion intraveineuse (dans une veine).

Le jour 1, le jour 8 et le jour 15 du cycle 1, vous recevrez des liquides par voie intraveineuse après la perfusion d'Imdelltra afin de réduire le risque d'effets secondaires.

Vous pourriez également recevoir ces traitements lors de l'administration des doses subséquentes d'Imdelltra, selon les symptômes et les effets secondaires que vous présenterez.

Dose habituelle

La dose initiale d'Imdelltra est de 1 mg le jour 1, puis de 10 mg le jour 8, le jour 15 et toutes les 2 semaines par la suite.

Votre professionnel de la santé déterminera quelle sera la durée de votre traitement par Imdelltra.

Votre professionnel de la santé pourrait retarder l'administration d'une dose ou mettre fin au traitement par Imdelltra si vous présentez certains effets secondaires.

Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement le nombre de cellules dans votre sang, car le nombre de cellules et d'autres éléments du sang pourrait diminuer.

En raison du risque de SLC et de troubles neurologiques, vous ferez l'objet des mesures de surveillance qui suivent pendant le traitement par Imdelltra :

Votre professionnel de la santé surveillera votre état pendant 24 heures après le début des perfusions d'Imdelltra effectuées le jour 1 et le jour 8 du cycle 1, dans un établissement de santé approprié. Vous devrez demeurer à un endroit situé à moins de 1 heure d'un établissement de santé approprié au cours des 48 heures suivant le début des perfusions d'Imdelltra effectuées le jour 1 et le jour 8 du cycle 1, **et vous devrez être accompagné d'un aidant.**

Votre professionnel de la santé surveillera votre état pendant 6 à 8 heures après les perfusions d'Imdelltra effectuées le jour 15 du cycle 1 ainsi que pendant le cycle 2.

Votre professionnel de la santé surveillera votre état pendant 4 heures après les perfusions d'Imdelltra effectuées pendant les cycles 3 et 4.

À partir du cycle 5, votre professionnel de la santé surveillera votre état pendant au moins 2 heures après les perfusions d'Imdelltra.

Pendant votre traitement par Imdelltra, votre professionnel de la santé surveillera votre état afin de déceler les signes et les symptômes de SLC, de troubles neurologiques et d'autres effets secondaires; s'il y a lieu, il vous administrera un traitement. Si vous présentez des signes ou des symptômes de SLC ou de troubles neurologiques pendant le traitement par Imdelltra, il se pourrait que vous soyez hospitalisé. Votre professionnel de la santé pourrait interrompre temporairement votre traitement par Imdelltra ou y mettre fin de manière définitive si vous présentez un SLC, des troubles neurologiques ou tout autre effet secondaire grave.

Surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop d'Imdelltra, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Il est très important que vous vous présentiez à tous vos rendez-vous. Si vous manquez un rendez-vous, communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible pour remettre le rendez-vous. Il est important que vous vous prêtiez à une surveillance étroite des effets secondaires au cours du traitement par Imdelltra.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Imdelltra?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous recevez Imdelltra. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires très courants (peuvent survenir chez plus de 1 personne sur 10) :

- diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- constipation
- diarrhée
- vomissements
- nausées
- fièvre (pyrexie)
- fatigue
- faiblesse ou manque d'énergie (asthénie)
- diminution du nombre de globules blancs (diminution du nombre de neutrophiles)
- diminution de l'appétit
- faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie)
- perception d'un mauvais goût dans la bouche (dysgueusie)
- toux sèche ou productive, essoufflement (dyspnée)

Effets secondaires courants (peuvent survenir chez plus de 1 personne sur 100) :

- modification de l'activité normale du système nerveux (neurotoxicité)

- tremblement des mains et des membres
- confusion (état confusionnel)
- désorientation (delirium)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Syndrome de libération des cytokines : fièvre, essoufflement, confusion, agitation, difficulté à respirer, battements cardiaques rapides ou irréguliers, palpitations, étourdissements, maux de tête, frissons, nausées, vomissements		X	
Infections : fièvre de 38 °C (100,4 °F) ou plus, toux, douleur à la poitrine, fatigue, essoufflement, éruption cutanée douloureuse, mal de gorge, douleur lorsque vous urinez, faiblesse ou sensation générale de malaise		X	
COURANT			
Troubles neurologiques, y compris syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices : difficulté à parler ou à écrire, pertes de mémoire, modifications de la personnalité (encéphalopathie), confusion, désorientation ou difficulté à penser clairement (delirium), convulsions, perte d'équilibre ou manque de coordination (ataxie), faiblesse ou engourdissement des bras et des jambes, tremblement des mains ou des membres, maux de tête		X	
Cytopénie (faible nombre de globules blancs, faible nombre de globules rouges et faible nombre de plaquettes) : frissons ou grelottements, sensation de chaleur, température corporelle élevée		X	
Syndrome de lyse tumorale : complications survenant après le traitement d'un cancer à croissance rapide et menant à une modification des taux de certains éléments chimiques dans le sang (augmentation des taux de potassium, d'acide urique et de phosphore, et diminution du taux sanguin de calcium), ce		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
qui peut causer des lésions aux organes, notamment les reins, le cœur et le foie			
Problèmes touchant le foie : fatigue, perte d'appétit, douleur dans la partie supérieure droite du ventre (abdomen), urine foncée, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux		X	
TRÈS RARE			
Réactions allergiques : essoufflement ou difficulté à respirer, douleur ou serrement dans la poitrine et le dos, respiration sifflante, toux, étourdissements ou sensations de tête légère, éruption cutanée		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

Des professionnels de la santé se chargeront de l'entreposage et de la gestion d'Imdeltra. Les renseignements ci-dessous sur la conservation d'Imdeltra s'adressent à votre professionnel de la santé.

Flacons non ouverts

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le produit dans son emballage original pour le protéger de la lumière. NE PAS congeler.

Solution préparée

La solution préparée d'Imdelltra peut être conservée dans le sac à perfusion intraveineuse pendant un maximum de 7 jours au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou pendant un maximum de 8 heures à la température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

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

Pour en savoir davantage au sujet d'Imdelltra :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant (www.amgen.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-502-6436.

Ce dépliant a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 11 septembre 2024