

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ordspono 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Ordspono 80 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Ordspono 320 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ordspono 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert enkeltdosis-hætteglas indeholder 2 mg odronextamab i 1 ml ved en koncentration på 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert enkeltdosis-hætteglas indeholder 80 mg odronextamab i 4 ml ved en koncentration på 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert enkeltdosis-hætteglas indeholder 320 mg odronextamab i 16 ml ved en koncentration på 20 mg/ml.

Odronextamab er et rekombinant humant immunglobulin (Ig)G4-baseret bispecifikt antistof, der binder til CD20 og CD3. Odronextamab fremstilles ved rekombinant DNA-teknologi i suspensionskultur ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

2 mg hætteglasset med odronextamab indeholder 1 mg polysorbat 80 pr. 1 ml hætteglas, svarende til 1 mg/ml.

80 mg hætteglasset med odronextamab indeholder 4 mg polysorbat 80 pr. 4 ml hætteglas, svarende til 1 mg/ml.

320 mg hætteglasset med odronextamab indeholder 16 mg polysorbat 80 pr. 16 ml hætteglas, svarende til 1 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar til let opaliserende farveløs til svagt gul opløsning med en pH på 5,8 og osmalitetsinterval på 276-414 mmol/kg for 2 mg/ml (2 mg) og et interval på 291-437 mmol/kg for 20 mg/ml (80 mg og 320 mg)

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ordspono som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært follikulært lymfom (r/r FL) efter to eller flere linjer med systemisk behandling.

Ordspono som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL) efter to eller flere linjer med systemisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Ordspono må kun administreres under opsyn af en sundhedsfaglig person med erfaring i diagnosticering og behandling af kræftpatienter, og som har adgang til passende medicinsk støtte til behandling af alvorlige reaktioner forbundet med cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) (se pkt. 4.4). Mindst 1 dosis tocilizumab til brug i tilfælde af CRS skal være tilgængelig inden administration af Ordspono i cyklus 1. Der skal være adgang til en yderligere dosis tocilizumab inden for 8 timer efter brug af den tidligere tocilizumab-dosis.

Dosering

Profylakse, præmedicin og postmedicin til behandling af patienter med r/r FL eller r/r DLBCL

Ordspono skal administreres til velhydrerede patienter.

Præmedicin skal administreres for hver dosis i cyklus 1 og cyklus 2, på dag 1 og 8, og postmedicin i cyklus 1, på dag 3, 10 og 17 og cyklus 2, på dag 2, som beskrevet i tabel 1 for at reducere risikoen for cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) eller infusionsrelaterede reaktioner (IRR) (se pkt. 4.4). Præmedicin kan fortsættes efter cyklus 2, dag 8, indtil dosen tolereres uden at opleve CRS eller IRR. Derudover anbefales profylakse for at reducere risikoen for infektion (se pkt. 4.4), tumorlysesyndrom (TLS) og kortikosteroid-inducerede gastrointestinale (GI) bivirkninger.

Tabel 1: Præmedicin og postmedicin til patienter med r/r FL eller r/r DLBCL

Behandling scyklus og dag	Medicin	Dosis	Administration i forhold til Ordspono infusion
Cyklus 1: Dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg oralt eller tilsvarende Udelad på dag 2, 9 og 16, hvis infusionerne gives på hinanden følgende dage.	12 til 24 timer før infusion
	Kortikosteroid	Dexamethason 20 mg intravenøst	1 til 3 timer før infusion
	Antihistamin	Diphenhydraminhydrochlorid 25 mg oralt eller intravenøst eller tilsvarende antihistamin	30 til 60 minutter før infusion
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg til 1.000 mg oralt	30 til 60 minutter før infusion
Cyklus 1: Dag 3, 10 og 17	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg oralt eller tilsvarende	24 timer efter infusion
Cyklus 2: Dag 1	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg oralt eller tilsvarende	12 til 24 timer før infusion

	Kortikosteroid	Dexamethason 20 mg intravenøst	1 til 3 timer før infusion
	Antihistamin	Diphenhydraminhydrochlorid 25 mg oralt eller intravenøst eller tilsvarende antihistamin	30 til 60 minutter før infusion
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg til 1.000 mg oralt	30 til 60 minutter før infusion
Cyklus 2: Dag 2	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg oralt eller tilsvarende	24 timer efter infusion
Cyklus 2: Dag 8	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg* intravenøst	1 til 3 timer før infusion
	Antihistamin	Diphenhydraminhydrochlorid 25 mg oralt eller intravenøst eller tilsvarende antihistamin	30 til 60 minutter før infusion
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg til 1.000 mg oralt	30 til 60 minutter før infusion
*Hvis der forekommer CRS eller IRR med dosen i cyklus 2 på dag 1, indgives dexamethason 20 mg intravenøst ved den næste dosis, indtil dosen tolereres uden, at der forekommer CRS eller IRR.			

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis for Ordspono er vist i tabel 2. For cyklus 1 til 4 er en behandlingscyklus 21 dage. Hver dosis bør kun administreres, hvis den tidligere dosis tolereres. Se tabel 4, 5 og 6 for doser, der ikke tolereres.

Ordspono skal administreres indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Tabel 2: Anbefalet dosis

		r/r FL	r/r DLBC L	
Behandlingsdag		Dosis af Ordspono		Infusionsvarighed
Cyklus 1 ^a (Dosisoptrapning)	Dag 1	0,2 mg		Administrer Ordspono som en 4-timers infusion.
	Dag 2	0,5 mg		
	Dag 8	2 mg		
	Dag 9	2 mg		
	Dag 15	10 mg		
	Dag 16	10 mg		
Cyklus 2 til 4 ^a	Dag 1	80 mg	160 mg	Administrer Ordspono som en 4-timers infusion på dag 1 i cyklus 2. Hvis det tolereres, kan infusionstiden for alle efterfølgende doser begyndende med dag 8 i cyklus 2 reduceres til 1 time.
	Dag 8	80 mg	160 mg	
	Dag 15	80 mg	160 mg	
Vedligeholdelse (Hver 2. uge)	Begynd 1 uge efter afslutningen af cyklus 4	160 mg	320 mg	Administrer Ordspono som en 1-times infusion hver anden uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
Vedligeholdelse (Hver 4. uge)	Hvis en patient har komplet respons (CR) i 9 måneder.	160 mg	320 mg	Administrer Ordspono som en 1-times infusion hver fjerde uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

		r/r FL	r/r DLBC L	
	administrere s Orspono vedligeholde leses-dosen hver 4. uge			
r/r FL= recidiverende eller refraktært follikulært lymfom; r/r DLBCL = recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom ^a For cyklus 1 til 4 er en behandlingscyklus 21 dage.				

Anbefalinger for genstart af behandling med Orspono efter en dosisforsinkelse hos patienter med r/r FL eller r/r DLBCL

Tabel 3 giver anbefalinger for genstart af behandling efter en dosisforsinkelse. For anbefalinger vedrørende genstart af behandling efter dosisforsinkelser på grund af CRS se tabel 4, eller på grund af IRR eller TLS, se tabel 6.

Tabel 3: Anbefalinger for genstart af behandling med Orspono efter en dosisforsinkelse

Cyklus	Dag	Sidste dosis administreret	Tid siden sidste administrere de dosis	Handling ved næste dosis
1	1	0,2 mg	Mere end 3 dage	Genstart fra 0,2 mg (cyklus 1, dag 1)
	2	0,5 mg	Mindre end 2 uger	Administrer næste planlagte dosis ^a
			2 uger eller længere	Genstart fra 0,2 mg (cyklus 1, dag 1)
	8 og 9	2 mg	Mindre end 3 uger	Administrer næste planlagte dosis ^a
			3 til 4 uger	Administrer 2 mg (cyklus 1, dag 9), og genoptag derefter den planlagte behandlingsplan.
			Mere end 4 uger	Genstart fra 0,2 mg (cyklus 1, dag 1)
	15 og 16	10 mg	Mindre end 3 uger	Administrer næste planlagte dosis ^a
			3 til 5 uger	Administrer 10 mg (cyklus 1, dag 16), og genoptag derefter den planlagte behandlingsplan.
2 til 4	1, 8, 15	• r/r FL: 80 mg • r/r DLBCL: 160 mg	Mere end 5 uger	Genstart fra 0,2 mg (cyklus 1, dag 1)
			Mindre end 7 uger	Administrer næste planlagte dosis ^a
			7 til 10 uger	Administrer 10 mg (cyklus 1, dag 16), og genoptag derefter den planlagte behandlingsplan.
Vedligeholdelse	Hver 2. uge eller Hver 4. uge efter CR	• r/r FL: 160 mg • r/r DLBCL: 320 mg	Mere end 10 uger	Genstart fra 0,2 mg (cyklus 1, dag 1)
			Mindre end 7 uger	Administrer næste planlagte dosis ^a
			7 til 10 uger	Administrer 10 mg (cyklus 1, dag 16), og genoptag derefter den planlagte behandlingsplan.

	opretholdt i 9 måneder		Mere end 10 uger	Genstart fra 0,2 mg (cyklus 1, dag 1)
BEMÆRK: Administrer præmedicin og postmedicin i henhold til tabel 1. r/r FL= recidiverende eller refraktært follikulært lymfom; r/r DLBCL= recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom ^a I henhold til tabel 2 genoptages behandlingsplanen uden at springe doser over.				

Håndtering af bivirkninger ved behandling af patienter med r/r FL eller r/r DLBCL

Cytokinfrigivelsessyndrom

CRS skal identificeres baseret på klinisk præsentation (se pkt. 4.4). Andre årsager til feber, hypoxi og hypotension bør evalueres og behandles. Hvis der er mistanke om CRS, skal Ordspono tilbageholdes, indtil CRS opklares. CRS skal håndteres i henhold til anbefalingerne i tabel 4. Støttende behandling for CRS skal administreres, hvilket kan omfatte intensiv behandling for svær eller livstruende CRS. Hvis grad 1, 2 eller 3 CRS forekommer, skal der administreres præmedicin inden den næste dosis Ordspono, og patienterne skal overvåges hyppigere. Se tabel 1 for yderligere information om præmedicin.

Tabel 4: Anbefalinger for behandling af cytokinfrigivelsessyndrom

Grad ^a	Debutsymptomer	Handlinger
Grad 1	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$	- Tilbagehold Ordspono infusion. - Administrer iht. aktuelle retningslinjer for praksis. I tilfælde af fremskreden alder, komorbiditeter, feber der er refraktær over for antipyretika, skal dexamethason^b og/eller tocilizumab^c overvejes. - Genoptag, når kliniske symptomer på CRS forsvinder^d.
Grad 2	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ med: Hypotension, som ikke kræver vasopressorer og/eller hypoxi, der kræver ilttilførsel ved lavt flow ^e via næsekateter eller blow-by-teknik	- Tilbagehold Ordspono infusion og administrer dexamethason^b og/eller tocilizumab^c. - Genoptag, når kliniske symptomer på CRS forsvinder^d. - For den næste dosis Ordspono skal patienten monitoreres hyppigere og indlæggelse overvejes. - For tilbagevendende grad 2 CRS behandles som for grad 3 CRS.
Grad 3	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ med: Hypotension, der kræver en vasopressor (med eller uden vasopressin) og/eller hypoxi, der kræver ilttilførsel ved højt flow ^e via næsekateter, ansigtsmaske, ikke-genåndingsmaske eller Venturi-maske.	- Tilbagehold Ordspono infusion, administrer dexamethason^f og/eller tocilizumab^c og giv understøttende behandling, som kan omfatte intensiv behandling. - Når kliniske symptomer på CRS opklares, skal den næste dosis Ordspono gives mindst 5 dage efter den forrige dosis, som følger: - Indlæg på hospital for den næste dosis Ordspono. - For CRS, der forekommer på dag 1 i cyklus 1, eller på dag 2 i cyklus 1, skal doserne på henholdsvis 0,2 mg eller 0,5 mg Ordspono gentages. - For CRS, der forekommer på dag 8 i cyklus 1 eller senere, skal dosen reduceres til 50 % af den sidste modtagne dosis. - Hvis der ikke er en ny forekomst, skal dosisoptrapningen fuldføres (hvis relevant) og administrationen fortsættes i henhold til tabel 2. - Hvis CRS forekommer igen, skal det behandles i henhold til vejledningerne i denne tabel. Hvis CRS er refraktært overfor dexamethason og

Grad ^a	Debutsymptomer	Handler
		tocilizumab: Overvej alternativ anticytokinbehandling og/eller alternativ immunsupprimerende behandling.
Grad 4	Feber ≥ 38 °C med: Hypotension, der kræver flere vasopressorer (undtagen vasopressin) og/eller hypoxi, der kræver ilt ved positivt tryk (f.eks. CPAP, BiPAP, intubering og mekanisk ventilation).	- Seponer Ordspono permanent. - Behandl CRS ved at administrere dexamethason^f og/eller tocilizumab^c og give understøttende behandling, som kan omfatte intensiv behandling. Hvis CRS er refraktært overfor dexamethason og tocilizumab: - Overvej alternativ anticytokinbehandling og/eller alternativ immunsupprimerende behandling.

^a Baseret på konsensusvurdering fra The American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) for CRS (Lee et al., 2019).

^b Dexamethason skal indgives intravenøst (eller tilsvarende) med 10-20 mg pr. dag.

^c Tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (må ikke overstige 800 mg pr. dosis) efter behov til CRS-behandling.

^d Se tabel 3 i tilfælde af en dosisforsinkelse for oplysninger om genstart af Ordspono efter dosisforsinkelser.

^e Ilttilførsel ved lavt flow defineres som ilt tilført ved < 6 l/minut: ilt tilført ved højt flow defineres som ilt tilført ved ≥ 6 l/minut.

^f Dexamethason skal indgives intravenøst med 10-20 mg hver 6. time.

Neurologisk toksicitet

Ved det første tegn på neurologisk toksicitet, inklusive ICANS, skal det overvejes at foretage en neurologisk evaluering og udelukke andre årsager til neurologiske symptomer. Giv understøttende behandling, som kan omfatte intensivbehandling.

Tabel 5 angiver anbefalinger for behandling af ICANS. Tabel 6 omfatter anbefalinger for behandling af neurologisk toksicitet, der ikke omfatter ICANS, i tillæg til andre bivirkninger.

Tabel 5: Anbefalinger for behandling af ICANS

Grad ^{a,b}	Debutsymptomer ^b	Handler
Grad 1	ICE-score ^c 7-9 eller reduceret bevidsthedsniveau: vågner spontant	Tilbagehold Ordspono indtil opklaring af ICANS^d. - Understøttende behandling: - Overvåg neurologiske symptomer. - Overvej konsultation med neurologisk afdeling og billeddannelse, som klinisk indiceret. - Overvej anfaldsprofylakse med ikke-sederende anfaldsmedicin (f.eks. levetiracetam). - Overvej dexamethason. I tilfælde af samtidig CRS behandl også med tocilizumab^e.
Grad 2	ICE-score ^c 3-6 eller reduceret bevidsthedsniveau: vågner ved tiltale	Tilbagehold Ordspono indtil opklaring af ICANS^d. Giv understøttende behandling i henhold til grad 1.

		1 dosis dexamethason 10 mg intravenøst og vurder igen. Gentag hver 6. til 12. time efter behov indtil opklaring eller baseline. I tilfælde af samtidig CRS behandl også med tocilizumab^e.
Grad 3	ICE-score^c 0-2 eller reduceret bevidsthedsniveau: vågner kun ved berøring eller anfald, enten: - Ethvert klinisk anfald, fokalt eller generaliseret, der hurtigt går væk eller - Non-konvulsive anfald på elektroencefalogram (EEG), der går væk med behandling eller Forhøjet intrakranielt tryk (ICP): fokalt/lokalt ødem på neurologisk billeddannelse	Seponer Ordspono permanent. - Understøttende behandling i henhold til grad 1. - Dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time eller methylprednisolon 1 mg/kg intravenøst hver 12. time^f. I tilfælde af samtidig CRS behandl også med tocilizumab^e.
Grad 4	ICE-score^c 0 eller reduceret bevidsthedsniveau enten: - Patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftig berøring for at blive vækket, eller - Stupor eller koma eller anfald, enten: - Livstruende langvarigt anfald (> 5 minutter), eller - gentagne elektriske anfald uden tilbagevenden til baseline mellem anfald eller Motoriske fund: - Dyb fokal motorisk svaghed såsom hemiparese eller paraparese eller Forhøjet intrakranielt tryk (ICP)/cerebralt ødem, med tegn/symptomer såsom: - Diffust cerebralt ødem på neurologisk billeddannelse	Seponer Ordspono permanent. - Overvej behandling på intensivafdeling som klinisk indiceret, overvej mekanisk respiration for at beskytte luftvejene. - Understøttende behandling i henhold til grad 1. - Højdosis kortikosteroider^{f,g}. - I tilfælde af forhøjet intrakranielt tryk (ICP)/cerebralt ødem, følg normale forholdsregler for at kontrollere ICP; overvej konsultation med neurokirurgisk afdeling. I tilfælde af samtidig CRS, behandl også med tocilizumab^e.

	eller • Decerebreret eller dekortikeret kropsstilling eller • Kraniel nerve VI-lammelse, eller • Papilødem, eller • Cushings refleks	
a	Vurdér ICANS i henhold til ASTCT ICANS Concensus Grading.	
b	ICANS-score bestemmes af den mest alvorlige hændelse (ICE-score, bevidsthedsniveau, anfald, motoriske fund, forhøjet ICP/cerebralt ødem), som ikke kan tilskrives andre årsager.	
c	Hvis patienten kan vækkes og er i stand til at udføre ICE-vurdering: vurdér: orientering (orientering mht. år, måned, by, hospital = 4 point); navngivning (nævn 3 genstande, f.eks. peg på ur, pen, knap = 3 point); følg anvisninger (f.eks. "vis mig 2 fingre" eller "luk øjnene og ræk tungen ud" = 1 point); skrivning (evne til at skrive en almindelig sætning = 1 point); og opmærksomhed (tæl baglæns fra 100 10 tal ad gangen = 1 point). Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at udføre ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 point.	
d	I tilfælde af en dosisforsinkelse, se tabel 3 for oplysninger vedrørende genstart af Ordspono efter dosisforsinkelser.	
e	Tocilizumab 8mg/kg intravenøst i løber af 1 time (må ikke overstige 800 mg/dosis).	
f	Antimyotisk profylakse anbefales hos patienter, der får kortikosteroider til behandling af CRS og/eller neurologisk toksicitet, som klinisk indiceret.	
g	For eksempel methylprednisolon 1000 mg/dagligt intervenøst i 3 dage, efterfulgt af hurtig nedtrapning.	

Andre bivirkninger

Tabel 6: Dosisjusteringer for andre bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad	Justering af Ordspono dosis
Infusionsrelaterede reaktioner	Grad 2	Afbryd og behandl som passende. Genoptag ved en infusionshastighed på 50 %, og øg som tolereret.
	Grad 3	Afbryd og administrer i henhold til almindelig klinisk praksis. Efter opklaring af hændelsen skal man vente 24 timer og gentage dosen (reducer med 50 % for doser ≥ 2 mg).
	Grad 4	Seponer permanent.
Infektioner	Grad 1 til 4	Seponer Ordspono hos patienter med aktiv infektion, indtil infektionen fortager sig ^a . For grad 4, overvej permanent seponering af Ordspono ^a .
Neurologisk toksicitet, der ikke omfatter ICANS	Grad 2 ^b og 3	Tilbagehold Ordspono, indtil symptomer på neurologisk toksicitet forbedres til grad 1 eller baseline. Giv understøttende behandling og overvej neurologisk evaluering.
	Grad 4	Seponer Ordspono permanent.
Tumorlysesyndrom	Grad 3 og 4	Tilbagehold Ordspono og behandl i henhold til almindelig klinisk praksis. Efter fuldstændig opklaring: • For doser $\leq 0,5$ mg, genstart fra 0,2 mg (cyklus 1, dag 1). Hvis der ikke er recidiv, fortsættes med doseringsplanen i henhold til tabel 2.

Bivirkning	Sværhedsgrad	Justering af Ordspono dosis
		- For doser ≥ 2 mg, genoptag ved 50 % af den sidste modtagne dosis. Hvis der ikke er recidiv, fortsættes med doseringsplanen i tabel 2 uden at springe doser over. - Hvis TLS forekommer igen, behandles i henhold til retningslinjerne i denne tabel. Oprethold mindst 2 dage mellem på hinanden følgende doser indtil slutningen af cyklus 1.
Neutropeni	Absolut neutrofiltal mindre end $0,5 \times 10^9/l$	Tilbagehold Ordspono, indtil det absolutte neutrofiltal er $0,5 \times 10^9/l$ eller højere ^a .
Trombocytopeni	Trombocytaltal mindre end $50 \times 10^9/l$	Tilbagehold Ordspono, indtil trombocytallet er $50 \times 10^9/l$ eller højere ^a .
Andre bivirkninger	Anden grad 3 bivirkning	Tilbagehold Ordspono indtil fuldstændig opklaring, opklaring til grad 1 eller baseline og fortsæt derefter dosering.
	Anden grad 4 bivirkning	Sponer permanent. Patienter med forbigående grad 4 unormale laboratorieresultater kan genoptage behandlingen ^a efter opklaring til grad 1 eller baseline.
Bivirkninger blev klassificeret baseret på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.03 i forsøg 1333 og version 5.0 i forsøg 1625. ^a Se tabel 3 i tilfælde af en dosisforsinkelse for anbefalinger om genstart af Ordspono efter dosisforsinkelser. ^b Typen af neurologisk toksicitet skal tages i betragtning, før det besluttet at tilbageholde Ordspono.		

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering anbefales ikke til ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Ordspono er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (total bilirubin > 3 til $10 \times$ ULN og enhver AST). Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Ordsponos sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ordspono er kun til intravenøs brug efter fortynding.

- Den første cyklus Ordspono administreres som en 4-timers infusion. Hvis Ordspono tolereres på dag 1 i cyklus 2, kan infusionstiden for alle efterfølgende doser reduceres til 1 time. Se tabel 2.
- Ordspono skal administreres som en intravenøs infusion gennem en dedikeret infusionsslange. Ordspono må ikke administreres som intravenøs stød- eller bolusdosis.

- Se tabel 1 for præmedicinering og postmedicinering.
- For doser, der ikke tolereres, henvises der til tabel 4, 5 og 6 for vejledning i behandling.

Ordspono skal fortyndes ved brug af aseptisk teknik.

For instruktioner om fortynding af Ordspono før administration, se pkt. 6.6. Kompatible slangetyper er også beskrevet i pkt. 6.6. Det anbefales at bruge et 0,2-mikron eller 5-mikron polyethersulfon (PES) filter.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres. Hvis der anvendes en opløsning af albumin (humant) i tilfælde, som angivet under pkt. 6.6, skal navnet og batchnummeret tydeligt registreres for at sikre fuld sporbarhed.

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) og infusionsrelaterede reaktioner (IRR)

Ordspono kan forårsage cytokinfrigivelsessyndrom (CRS), som kan være alvorligt eller livstruende (se pkt. 4.8).

Kliniske tegn og symptomer på CRS inkluderer, men er ikke begrænset til, feber, hypotension, hypoxi, takykardi, kulderystelser, dyspnø og hovedpine. CRS-hændelser forekom hovedsageligt i cyklus 1. Forbigående forhøjelse af leverenzymen er blevet observeret hos patienter, der oplever CRS. Se pkt. 4.2 og 4.8 for vejledning i CRS-overvågning og behandling.

Behandling i henhold til doseringsplanen for optrapning skal påbegyndes, præmedicin skal administreres for at reducere risikoen for CRS, og patienterne skal overvåges i overensstemmelse hermed for potentiel CRS efter Ordspono. Doseringsplanen for optrapning og præmedicinering blev etableret for at mindske risikoen for CRS og skal følges (se pkt. 4.2).

Overvågning og behandling af CRS

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på CRS i løbet af og efter administration af Ordspono med henblik på øjeblikkelig behandling og skal blive i nærheden af en kvalificeret sundhedsfacilitet i mindst 24 timer efter administration af hver dosis i doseringsplanen for optrapning af Ordspono og efter den første fulde dosis. Ved det første tegn på CRS skal patienter straks evalueres mhp. hospitalsindlæggelse, behandles i henhold til vejledningen i tabel 4, og der skal gives understøttende behandling. Ordspono skal endvidere tilbageholdes eller permanent seponeres baseret på sværhedsgrad. Patienter skal informeres om straks at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på CRS på noget tidspunkt.

Patienter, der oplever CRS (eller andre bivirkninger, der påvirker bevidstheden), skal evalueres og rådes til ikke at føre motorkøretøj og til at afstå fra at betjene tunge eller potentielt farlige maskiner indtil opklaring (se pkt. 4.7).

Nogle manifestationer af infusionsrelaterede reaktioner (IRR) kan være svære at skelne klinisk fra manifestationer af CRS. For IRR skal infusionshastigheden reduceres, eller Ordspono seponeres permanent baseret på reaktionens sværhedsgrad (se pkt. 4.2).

Alvorlige infektioner

Ordspono kan forårsage alvorlige eller dødelige infektioner (se pkt. 4.8).

Overvågning og behandling af alvorlige infektioner

Patienter skal overvåges før og under behandling med Ordspono i tilfælde af forekomst af mulige bakterielle, fungale og nye eller genaktiverede virale infektioner og behandles på passende vis. Ordspono bør ikke indgives ved tilstedeværelse af aktiv infektion. Der skal udvises forsigtighed ved overvejelse af brugen af Ordspono hos patienter med en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner. Administrer profylaktiske antimikrobielle stoffer efter behov.

Profylaktisk behandling af *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) anbefales for alle patienter. Profylaktisk behandling anbefales til patienter med herpesvirusinfektioner og cytomegalovirusinfektioner (CMV) i anamnesen. Antiviral behandling anbefales til patienter med positivt hepatitis B overfladeantigen, hepatitis B kerneantistof og/eller målbar viruskoncentration. Intravenøst immunglobulin (IVIG) bør overvejes i henhold til retningslinjerne.

Febril neutropeni er blevet rapporteret under behandling med Ordspono. I tilfælde af febril neutropeni skal patienter evalueres for infektion og behandles med antibiotika, væske og anden understøttende behandling i henhold til lokale retningslinjer.

Tilbagehold Ordspono eller overvej permanent seponering af Ordspono baseret på sværhedsgrad (se pkt. 4.2).

Neurologisk toksicitet

Neurologiske toksiciteter, såsom Immun Effektor Celle Associeret Neurotoksicitet Syndrom (ICANS), afasi og encefalopati, som kan være alvorlige, forekom efter behandling med Ordspono.

Overvågning og behandling af neurologiske toksiciteter

Patienter skal overvåges for tegn og symptomer på neurologisk toksicitet, evalueres og gives understøttende behandling. Ordspono skal tilbageholdes eller seponeres permanent baseret på sværhedsgrad (se pkt. 4.2).

Patienter skal informeres om at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på neurologisk toksicitet.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS er blevet rapporteret hos patienter, der fik odronextamab (se pkt. 4.8). Patienter med høj tumorbyrde, hurtigt voksende tumorer eller nyresvigt har en større risiko for tumorlysesyndrom. Patienter med en øget risiko for TLS skal have tilstrækkelig væske og profylaktiske midler mod hyperurikæmi (f.eks. allopurinol eller rasbriase) inden administration af odronextamab.

Overvågning og behandling af TLS

Patienter skal overvåges for tegn og symptomer på TLS, inklusive blodkemi, og eventuelle anomalier skal behandles med det samme.

Pneumonitis/Interstitiel lungesygdom (ILD)

Pneumonitis/ILD, som kan være livstruende eller dødelig, er blevet rapporteret hos patienter, som fik odronextamab, og skal overvejes i tilfælde af respiratoriske symptomer uden et kausalt patogen.

Patientkort

Patientkortet beskriver de almindelige tegn og symptomer på CRS og neurologisk toksicitet, inklusive ICANS, og giver instruktioner i, hvornår en patient skal søge øjeblikkelig lægehjælp. Den ordinerende læge skal drøfte risiciene ved Ordspono behandling med patienten. Patienter skal få udleveret patientkortet, instrueres i altid at have det med sig og vise det til alle sine sundhedspersoner.

Immunisering

Levende og/eller levende svækkede vacciner bør ikke gives samtidig med Ordspono. Der er ikke udført undersøgelser hos patienter, som for nylig fik levende vacciner.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder polysorbat 80, som kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Påbegyndelse af behandling med Ordspono forårsager en forbigående forhøjelse af cytokiner, som kan undertrykke CYP450-enzymaktiviteter. Den højeste risiko er under cyklus 1 hos patienter, som modtager samtidige CYP450-substrater, især dem med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. warfarin, cyclosporin eller theophyllin). Ved påbegyndelse af behandling med Ordspono hos patienter, der behandles med CYP450-substrater med et snævert terapeutisk indeks, bør terapeutisk monitorering overvejes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Ordspono og i mindst 6 måneder efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen data tilgængelige fra anvendelse af Ordspono til gravide kvinder. Der er ikke udført dyreforsøg vedrørende reproduktions- eller udviklingstoksicitet af odronextamab hos dyr. Human immunglobulin G (IgG) vides at krydse placenta. Derfor har odronextamab potentiale til at blive overført fra moderen til det voksende foster. Baseret på dets virkningsmekanisme kan odronextamab forårsage fosterskade, herunder B-celle lymfocytopeni, når det administreres til en gravid kvinde (se pkt. 5.1). Ordspono bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

Amning

Der foreligger ingen data om tilstedeværelsen af odronextamab i human mælk, virkningerne på det ammede spædbarn eller virkningerne på mælkeproduktionen. Det vides, at humant IgG kan udskilles i human mælk. Kvinder bør rådes til ikke at amme under behandling med Ordspono og i mindst 6 måneder efter den sidste dosis på grund af den potentielle risiko for alvorlige bivirkninger hos det ammede barn.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om effekten af odronextamab på fertilitet hos mennesker. Dyreforsøg indikerer ikke skadelige virkninger på mandlige eller kvindelige forplantningsorganer eller fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ordspono påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, der oplever CRS (eller andre bivirkninger, der påvirker bevidstheden), skal evalueres og rådes til ikke at føre motorkøretøj og til at afstå fra at betjene tunge eller potentielt farlige maskiner indtil opklaring.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger var cytokinfrigivelsessyndrom (54 %), neutropeni (41 %), pyreksi (39 %), anæmi (38 %), trombocytopeni (27 %), diarré (24 %) og COVID-19 (22 %).

De mest almindelige svære (NCI CTCAE grad ≥ 3) bivirkninger var neutropeni (34 %), anæmi (19 %), trombocytopeni (13 %), lymfopeni (12 %), pneumoni (10 %), leukopeni (9 %), COVID-19 (8 %), hypokaliæmi (6 %) og hyperglykæmi (5 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger var cytokinfrigivelsessyndrom (14 %), pneumoni (9 %), COVID-19 (9 %) og pyreksi (6 %).

Hyppigheden af infusionsafbrydelse af Ordspono på grund af en bivirkning var 16 %.

Hyppigheden af seponering af behandling på grund af bivirkninger var 14 %. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering, var COVID-19 (2,4 %), pneumoni (1,3 %) og encefalopati (0,8 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Medmindre andet er angivet, er hyppigheden af bivirkninger baseret på hyppigheden af uønskede hændelser af enhver årsag, som er identificeret i en samlet sikkerhedspopulation på 372 patienter, der fik odronextamab som et enkelt middel i to ikke-blindede multicenterforsøg (forsøg 1333 og forsøg 1625), herunder 153 patienter med r/r FL og 219 patienter med r/r DLBCL. Median-eksponeringen for odronextamab var 20,4 uger (interval: 0,4 til 195,7 uger) (se pkt. 5.1).

Der blev anvendt to forskellige optrappingsregimer under udviklingen. Optrappingsregimet blev modificeret for at mindske risikoen for CRS efter 175 patienter (74 med r/r FL og 101 med r/r DLBCL) var tilmeldt. Data for CRS og IRR blev rapporteret hos 197 patienter (79 med r/r FL og 118 med r/r DLBCL), som fik det anbefalede dosisoptrappingsregime.

Bivirkningerne er anført nedenfor i tabel 7 efter MedDRA-systemorganklasse (SOC) og hyppighedskategorier. Hyppighedskategorier defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkninger er vist med faldende hyppighedsgrad efter standardbehandling og foretrukken term inden for hver hyppighedsgruppering.

Tabel 7: Bivirkninger hos patienter behandlet med Ordspono

Systemorganklasse foretrukken term	Alle sværhedsgrader	Grad 3 eller 4
Infektioner og parasitære sygdomme		
COVID-19 infektion ^a	Meget almindelig	Almindelig
Pneumoni ^b	Meget almindelig	Meget almindelig
Cytomegalovirusinfektion ^c	Meget almindelig	Almindelig
Infektion i de øvre luftveje ^d	Meget almindelig	Ikke almindelig
Urinvejsinfektion	Meget almindelig	Almindelig
Herpes virusinfektion ^e	Meget almindelig	Almindelig
Luftvejsinfektion ^f	Almindelig	Almindelig
Svampeinfektion ^g	Almindelig	Ikke almindelig
Sinusitis	Almindelig	Ikke almindelig
Sepsis ^h	Almindelig	Almindelig

Bakteriæmi	Almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem		
Anæmi	Meget almindelig	Meget almindelig
Neutropeni	Meget almindelig	Meget almindelig
Trombocytopeni	Meget almindelig	Meget almindelig
Leukopeni	Meget almindelig	Almindelig
Lymfopeni	Meget almindelig	Meget almindelig
Febril neutropeni	Almindelig	Almindelig
Immunsystemet		
Cytokinfrigivelsessyndrom ⁱ	Meget almindelig	Almindelig
Metabolisme og ernæring		
Hypokaliæmi	Meget almindelig	Almindelig
Nedsat appetit	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hyperglykæmi	Meget almindelig	Almindelig
Hyponatriæmi	Meget almindelig	Almindelig
Hypofosfatæmi	Meget almindelig	Almindelig
Hypomagnesiæmi	Almindelig	Ikke rapporteret
Hypoalbuminæmi	Almindelig	Ikke almindelig
Tumorlysesyndrom	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser		
Søvnløshed	Meget almindelig	Ikke almindelig
Ændringer i mental status ^j	Almindelig	Almindelig
Nervesystemet		
Hovedpine	Meget almindelig	Ikke almindelig
Perifer neuropati	Almindelig	Ikke almindelig
Afasi ^k	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Neurotoksicitet	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Immuneffektor celleassocieret neurotoksicitetssyndrom ^l	Ikke almindelig	Ikke rapporteret
Hjerte		
Takykardi	Almindelig	Almindelig
Vaskulære sygdomme		
Hypotension	Meget almindelig	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		
Hoste	Meget almindelig	Ikke rapporteret
Dyspnø	Meget almindelig	Ikke almindelig
Interstitiel lungesygdom	Almindelig	Almindelig
Mave-tarm-kanalen		
Diarré	Meget almindelig	Almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Ikke almindelig

Mavesmerter ^m	Meget almindelig	Almindelig
Forstoppelse	Meget almindelig	Ikke rapporteret
Opkastning	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv		
Udslæt ⁿ	Meget almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Muskuloskeletale smerter	Meget almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Pyreksi	Meget almindelig	Almindelig
Træthed ^o	Meget almindelig	Almindelig
Ødem ^p	Meget almindelig	Almindelig
Undersøgelser		
Forhøjet alaninaminotransferase	Meget almindelig	Almindelig
Forhøjet aspartataminotransferase	Meget almindelig	Almindelig
Forhøjet gamma-glutamyltransferase	Almindelig	Almindelig
Forhøjet bilirubin i blodet	Almindelig	Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		
Infusionsrelateret reaktion ⁱ	Meget almindelig	Almindelig

Bivirkningerne blev bedømt på grundlag af National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.03 i forsøg 1333 og version 5.0 i forsøg 1625. CRS blev bedømt ved brug af American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) konsensuskriterier (Lee et al., 2019).

^a Omfatter COVID-19 og COVID-19-pneumoni.

^b Omfatter pneumoni forårsaget af bakterier, svampe og virus, herunder CMV og PJP.

^c Omfatter CMV-infektioner, reaktiveringer og viræmi.

^d Omfatter nasopharyngitis, infektion i de øvre luftveje og virusinfektion i de øvre luftveje.

^e Omfatter herpes virusinfektion og herpes zoster.

^f Omfatter bakterie- og virusinfektioner.

^g Omfatter systemiske svampeinfektioner og svampeinfektioner i slimhinder og huden.

^h Omfatter bakteriel sepsis, pseudomonal sepsis, sepsis og septisk shock.

ⁱ CRS- og IRR-hændelser blev rapporteret efter investigators skøn uden vejledning baseret på tid til forekomst fra starten af infusionen. Data for disse hændelser blev rapporteret hos patienter behandlet med det anbefalede dosisoptrappingsregime (N=197).

^j Omfatter ændringer i mental status, kognitiv forstyrrelse, encefalopati, somnolens, forvirringstilstand, opmærksomhedsforstyrrelser og desorientering.

^k Omfatter afasi og dysartri.

^l Scoren for immuneffektor celleassocieret encefalopati (ICE) blev ikke foretaget systematisk.

^m Omfatter udspilet mave, maveubehag, mavesmerter, smerter i den nedre del af maven og smerter i den øvre del af maven.

ⁿ Omfatter dermatitis, erytem, makulo-papulært udslæt, kløende udslæt og toksisk hududslæt.

^o Omfatter asteni, træthed, utilpashed og letargi.

^p Omfatter lokaliseret ødem, generaliseret ødem og lungeødem.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokinfrigevælsessyndrom (CRS)

Hos patienter med r/r FL behandlet med det anbefalede dosisoptrappingsregime var raten af CRS 58 %, inklusive grad 1 CRS (47 %), grad 2 CRS (10 %) og grad 3 CRS (1,3 %). Tilbagevendende

CRS forekom hos 32 % af patienter med r/r FL. Hos patienter med r/r DLBCL behandlet med det anbefalede dosisoptrappingsregime var raten af CRS 52 %, inklusive grad 1 CRS (35 %), grad 2 CRS (16 %) og grad 3 CRS (0,8 %). Tilbagevendende CRS forekom hos 20 % af patienter med r/r DLBCL.

Hos patienter med r/r FL eller r/r DLBCL (kombineret) behandlet med det anbefalede dosisoptrappingsregime, oplevede 24 % CRS efter cyklus 1, dag 1 eller 2, 29 % oplevede CRS efter cyklus 1, dag 8 eller 9, og 26 % oplevede CRS efter cyklus 1, dag 15 eller 16. Fra og med cyklus 2 oplevede 22 % af patienterne CRS. Fra og med cyklus 3 oplevede 4,6 % af patienterne CRS. Ved fortsat dosering med Ordspono faldt forekomsten og sværhedsgraden af CRS.

Af patienter, som oplevede CRS, havde 96 % en indledende CRS-hændelse under dosisoptrappingen eller med den første dosis på 80 mg for r/r FL eller dosis på 160 mg for r/r DLBCL; 3,7 % havde deres første CRS-hændelse efter deres anden dosis på 80 mg for r/r FL eller dosis på 160 mg for r/r DLBCL.

Mediantiden til start af CRS fra afslutningen af infusionen på tværs af alle doser i den kombinerede gruppe patienter, som blev behandlet med det anbefalede dosisoptrappingsregime, var 19,8 timer (interval: -3,4 timer til 9 dage). Mediantiden til start af CRS fra afslutningen af infusionen i cyklus 1, på dag 1 eller dag 2 var 6 timer (interval: -2,4 timer til 4 dage), i cyklus 1, på dag 8 eller dag 9 var den 22 timer (interval: 3,7 timer til 5 dage), og i cyklus 1, på dag 15 eller dag 16 var den 22 timer (interval: -3,4 timer til 9 dage). Forbigående forhøjede leverenzymmer (ALT eller AST > 3 x ULN) forekom samtidig med CRS hos 6,5 % af patienter med CRS. En patient (0,5 %) stoppede behandlingen på grund af CRS.

99 % af CRS-hændelserne fortog sig, og medianvarigheden af CRS var 2 dage (interval: 1 til 10 dage).

24 % af patienter behandlet med det anbefalede dosisoptrappingsregime fik tocilizumab, og 26 % fik kortikosteroider, og 13 % fik både tocilizumab og kortikosteroider til behandling af CRS.

Hospitalsindlæggelser på grund af CRS hos patienter behandlet med det anbefalede dosisoptrappingsregime forekom hos 14 % af patienterne, og medianvarigheden var 2,0 dage (interval 1,0 til 9,0 dage).

Alvorlige infektioner

Blandt 153 patienter med r/r FL, som fik Ordspono, forekom alvorlige infektioner hos 44 % med grad 3 infektioner hos 27 % og grad 4 infektioner hos 2,6 % af patienterne. Infektioner, der var dødelige inden for 90 dage efter den sidste dosis, forekom hos 8 % (13/153) af patienterne, og af disse infektioner skyldtes 62 % (8/13) COVID-19-infektion. De mest almindelige alvorlige infektioner af grad 3 eller højere var COVID-19 (9 %), pneumoni (8 %), COVID-19-pneumoni (7 %), cytomegalovirusinfektion (3,3 %), urinvejsinfektion (2,6 %), sepsis (2,6 %) og reaktivering af cytomegalovirusinfektion (2,0 %).

Blandt 219 patienter med r/r DLBCL, som fik Ordspono, forekom alvorlige infektioner hos 33 % med grad 3 infektioner hos 20 % og grad 4 infektioner hos 0,9 % af patienterne. Infektioner, der var dødelige inden for 90 dage efter den sidste dosis, forekom hos 9 % (19/219) af patienterne, og af disse infektioner skyldtes 42 % (8/19) COVID-19-infektion. De mest almindelige alvorlige infektioner af grad 3 eller højere var pneumoni (10 %), COVID-19 (6 %), *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (3,7 %), sepsis (3,2 %) og COVID-19-pneumoni (2,7 %).

Neurologisk toksicitet

Blandt 372 patienter med r/r FL eller r/r DLBCL, som fik Ordspono, var de hyppigste neurologiske toksiciteter af enhver grad hovedpine (13 %), svimmelhed (8 %), angst (4,3 %) og forvirret tilstand (3,5 %) og encefalopati (3 %). Neurologiske bivirkninger af grad 3 eller 4 forekom hos 7 % af patienterne. Tilfælde af ICANS (grad 2) blev rapporteret hos én patient (0,3 %).

Tumorlysesyndrom

Blandt 372 patienter med r/r FL eller r/r DLBCL, som fik Ordspono, blev TLS rapporteret hos 0,5 % af patienter (N=2). Begge tilfælde var grad 3. For disse hændelser var indtræden af TLS på dag 1 og dag 7, og begge blev opklaret i løbet af 2 dage.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er blevet rapporteret overdosering på mere end dobbelt den anbefalede dosis hos patienter, der tager Ordspono. Nogle af disse patienter oplevede symptomer, som svarer til de kendte risici ved Ordspono (se pkt. 4.8). I tilfælde af overdosering skal patienter overvåges nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler; monoclonale antistoffer og antilægemedelkonjugater, ATC-kode: L01FX34.

Virkningsmekanisme

Odronextamab er et humant IgG4-baseret bispecifikt antistof, der binder til CD20, et B-celle-overfladeantigen, der er til stede på normale og maligne B-celler og CD3, et T-celle-antigen, der er forbundet med T-celle-receptorkomplekset. Samtidigt engagement af begge arme af odronextamab resulterer i dannelse af en synapse mellem T-cellen og cellen, som udtrykker CD20, hvilket resulterer i T-celleaktivering og udløsning af et polyklont cytotoxisk T-cellerespons, hvilket resulterer i omdirigeret lysis af målcellerne, herunder maligne B-celler.

Farmakodynamisk virkning

Cirkulerende B-celletal

Efter administration af de anbefalede doser odronextamab faldt medianniveauet af cirkulerende B-celler til ikke-detekterbare niveauer (< 1 celle/mikroliter) ved uge 4 (cyklus 2, dag 1, efter den første dosis på 80 mg for r/r FL eller dosis på 160 mg for r/r DLBCL) administreret hos patienter, som havde detekterbare B-celler ved baseline. B-celledepletionen blev opretholdt, så længe patienterne forblev i behandling.

Cytokinkoncentration

Koncentrationer af cytokiner (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α og IFN- γ) i serum blev målt. Forbigående forhøjelse af cirkulerende cytokiner blev observeret ved dosisniveauer på 0,2 mg og derover. Efter administration af det anbefalede dosisoptrappingsregime af odronextamab blev den største forhøjelse af systemiske cytokinkoncentrationer observeret inden for 24 timer efter hver intravenøs infusion i cyklus 1, typisk i de første to uger. De forhøjede cytokinkoncentrationer returnerede generelt til baseline inden den næste infusion i dosisoptrappingsperioden (cyklus 1). Begrænset cytokinfrigivelse blev observeret efter efterfølgende doser.

Immunogenicitet

Under behandling i forsøg 1625 og forsøg 1333 blev anti-odronextamab-antistoffer (ADA) detekteret hos 1,5 % (6/400) af patienterne. Der blev ikke observeret neutraliserende antistoffer. Der blev ikke observeret evidens for indvirkningen af ADA på farmakokinetik eller sikkerhed, men data er stadig begrænsede.

Klinisk virkning og sikkerhed

Recidiverende eller refraktært follikulært lymfom (r/r FL)

Virkningen af Ordspono blev evalueret hos 128 patienter med r/r FL (baseret på WHO-klassificering 2017) i et ikke-blindet, multicenter, ikke-randomiseret, multi-kohorte forsøg: Forsøg 1625. Forsøget omfattede voksne patienter med histologisk bekræftet follikulært lymfom af grad 1-3a, hvis sygdom recidiverede eller blev refraktær efter mindst 2 tidligere linjer systemisk behandling, herunder et anti-CD20-antistof og et alkylende middel. Dette forsøg omfattede patienter med tilstrækkelig knoglemarvs- og organfunktion. Forsøget ekskluderede patienter med involvering af centralnervesystemet (CNS) eller tidligere allogen stamcelletransplantation.

Efter dosisoptrapning i cyklus 1 blev patienterne behandlet med Ordspono 80 mg ugentligt indtil slutningen af cyklus 4 efterfulgt af 160 mg hver 2. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter, som opretholdt komplet respons (CR) i 9 måneder, skiftede fra vedligeholdelsesdosering på 160 mg hver 2. uge til 160 mg hver 4. uge.

Blandt de 128 patienter med r/r FL i forsøg 1625 var gennemsnitsalderen 61 år (interval: 22 til 84), 38 % var 65 år eller ældre, 53 % var mænd, 62 % var hvide, 27 % var asiater, 51 % med Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0, og 48 % med ECOG PS 1. Medianantallet af tidligere terapier var 3 (interval 2 til 13), 72 % af patienterne havde sygdom, der var refraktær over for den sidste behandlingslinje, 74 % var refraktære over for et anti-CD20-antistof i en tidligere behandlingslinje, og 42 % var dobbeltrefraktære (over for anti-CD20-antistof og alkylende midler) i en hvilken som helst behandlingslinje. 14 % af patienterne havde tidligere modtaget en PI3K-hæmmer, 13 % havde tidligere modtaget lenalidomid i kombination med rituximab, 26 % havde en FLIPI-indeksscore (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) på 2 (intermediær) og 58 % havde en FLIPI-score på 3 til 5 (høj), 14 % havde udbredt sygdom, 49 % havde sygdomsprogression inden for 24 måneder (POD24), og 30 % havde tidligere fået foretaget en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

Virkningen blev etableret baseret på det primære effektendepunkt objektiv responsrate (ORR) og det sekundære endepunkt responsvarighed (DOR) vurderet af en uafhængig central evalueringskomité (IRC) ved hjælp af 2014 Lugano-kriterierne (se tabel 8).

Tabel 8: Effekteresultater hos patienter med r/r FL i forsøg 1625

Effektendepunkter	Ordspono (N=128)
Objektiv responsrate (ORR) % (n) (95% CI)	80 % (103) (73, 87)
Komplet responsrate (CR), % (n) (95% CI)	73 % (94) (65, 81)
Partiel responsrate (PR), % (n) (95% CI)	7 % (9) (3, 13)
Responsvarighed (DOR)^a	N=103
Patienter med hændelse, % (n)	42 % (43)
Median, måneder (95 % CI)	23 (18, IE)
Varighed af komplet respons (DOCR)^b	N=94
Patienter med hændelse, % (n)	38 % (36)
Median, måneder (95% CI)	25 (20, IE)
CI=konfidensinterval; IE=ikke estimerbar.	

Effektendepunkter	Ordspono (N=128)
^a DOR defineres som tiden fra den første forekomst af en dokumenteret PR eller CR, indtil patienten oplever en hændelse (dokumenteret sygdomsprogression eller død af en hvilken som helst årsag, alt efter hvad der indtræffer først). ^b DOCR defineres som tiden fra den første forekomst af en dokumenteret CR, indtil patienten oplever en hændelse (dokumenteret sygdomsprogression eller død af enhver årsag, alt efter hvad der indtræffer først).	

Den første responsvurdering fandt sted efter 12 uger. Mediantiden til første respons var 2,7 måneder (interval: 1,8 til 7,9 måneder), og mediantiden til første komplette respons var 2,7 måneder (interval: 2,3 til 7,9 måneder).

Median opfølgning for DOR var 17,6 måneder (95 % CI: 14,8, 29 måneder).

Recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL)

Virkningen af Ordspono blev evalueret hos 187 patienter med r/r DLBCL (baseret på WHO-klassificering 2017) i to ikke-blindede, multicenter, ikke-randomiserede, multi-kohorte undersøgelser: Forsøg 1625 (n=127) og forsøg 1333 (n=60). Begge forsøg omfattede voksne patienter med r/r DLBCL efter mindst 2 tidligere linjer systemisk behandling, herunder et anti-CD20-antistof og et alkylende middel. Forsøg 1333 inkluderede patienter, som progredierede efter CAR-T-behandling. Begge forsøg omfattede patienter med tilstrækkelig knoglemarvs- og organfunktion. Begge forsøg ekskluderede patienter med involvering af centralnervesystemet (CNS) eller tidligere allogen stamcelletransplantation.

Efter dosisoptrapning i cyklus 1 blev patienterne behandlet med Ordspono 160 mg ugentligt indtil slutningen af cyklus 4 efterfulgt af 320 mg hver 2. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter, som opretholdt CR i 9 måneder, skiftede fra 320 mg hver 2. uge til 320 mg hver 4. uge.

Forsøg 1625: r/r DLBCL CAR-T-behandlingsnaiv

Blandt de 127 patienter med r/r DLBCL i forsøg 1625 var gennemsnitsalderen 67 år (interval: 24 til 88), 57 % var 65 år eller ældre, 60 % var mænd, 48 % var hvide, 42 % var asiater, 32 % havde ECOG PS 0, og 68 % havde ECOG PS 1. Medianantallet af tidligere behandlinger var 2 (interval: 2 til 8). Diagnosen var de novo DLBCL hos 76 %, DLBCL transformeret fra indolent lymfom hos 19 % og Richters transformation hos 6 %. Af disse patienter havde 87 % sygdom, der var refraktær over for den sidste behandlingslinje, 55 % havde primær refraktær sygdom, 91 % havde DLBCL NOS (ikke andet specificeret), 9 % havde B-cellelymfom af høj grad med double-hit eller triple-hit omarrangeringer af generne (MYC med BCL2 og/eller BCL6 omarrangeringer), 56 % havde en IP-score (International prognostisk indeks) på 3 (høj-intermediær) til 5 (høj), 44 % havde aktiveret B-celle (ABC)-lignende DLBCL/non germinal center B-celle-lignende (non-GCB) DLBCL, 78 % var refraktære over for et anti-CD20-antistof i en tidligere behandlingslinje, 65 % var dobbeltrefraktære (over for anti-CD20-antistof og alkylende midler) i enhver behandlingslinje, og 17 % havde tidligere HSCT.

Virkningen blev etableret baseret på det primære effektendepunkt objektiv responsrate (ORR) og det sekundære endepunkt responsvarighed (DOR) vurderet af en uafhængig central evalueringskomité (IRC) ved hjælp af 2014 Lugano-kriterierne (se tabel 9).

Tabel 9: Effekteresultater hos patienter med r/r DLBCL i forsøg 1625

Effektendepunkter	Ordspono (N=127)
Objektiv responsrate (ORR) % (n) (95% CI)	52 % (66) (43, 61)
Komplet responsrate (CR), % (n)	31 % (40)

(95% CI)	(24, 40)
Partiel responsrate (PR), % (n) (95% CI)	20 % (26) (14, 29)
Responsvarighed (DOR)^a	N=66
Patienter med hændelse, % (n)	61 % (40)
Median, måneder (95 % CI)	11 (5, 25)
Varighed af komplet respons (DOCR)^b	N=40
Patienter med hændelse, % (n)	50 % (20)
Median, måneder (95 % CI)	18 (10, IE)
CI=konfidensinterval; K-M=Kaplan-Meier; IE=Ikke estimerbar. ^a DOR defineres som tiden fra den første forekomst af en dokumenteret PR eller CR, indtil patienten oplever en hændelse (dokumenteret sygdomsprogression eller død af en hvilken som helst årsag, alt efter hvad der indtræffer først). ^b DOCR defineres som tiden fra den første forekomst af en dokumenteret CR, indtil patienten oplever en hændelse (dokumenteret sygdomsprogression eller død af enhver årsag, alt efter hvad der indtræffer først).	

Den første responsvurdering fandt sted efter 12 uger. Mediantiden til første respons var 2,6 måneder (interval: 0,8 til 6,4 måneder), og mediantiden til første komplette respons var 2,6 måneder (interval: 1,4 til 8,1 måneder).

Median opfølgning for DOR var 30 måneder (95 % CI: 14,7, 32,2 måneder).

Forsøg 1333: r/r DLBCL CAR-T-behandlingsnaiv

Af de 60 r/r DLBCL patienter i forsøg 1333, som oplevede recidiv eller var refraktære, var medianalderen 63 år (interval: 27 til 82), 45 % var 65 år eller derover, 65 % var mænd, 77 % var hvide, 3,3 % var sorte, 8 % var asiater, 23 % med ECOG PS 0, og 77 % med ECOG PS 1. Medianantallet af tidligere systemiske terapier var 3 (interval: 2 til 9), og 72 % var refraktære over for CAR-T for enhver behandlingslinje.

Virkningen blev etableret baseret på det primære effektendepunkt objektiv responsrate (ORR) og det sekundære endepunkt responsvarighed (DOR) vurderet af en uafhængig central evalueringskomité (IRC) ved hjælp af 2014 Lugano-kriterierne (se tabel 10).

Tabel 10: Effektræsultater hos patienter med r/r DLBCL i forsøg 1333

Effektendepunkter	Ordspono (N=60)
Objektiv responsrate (ORR) % (n) (95% CI)	48 % (29) (35, 62)
Komplet respons (CR), % (n) (95 % CI)	32 % (19) (20, 45)
Partiel respons (PR), % (n) (95% CI)	17 % (10) (8, 29)
Responsvarighed (DOR)^a	N=29
Patienter med hændelse, % (n)	38 % (11)
Median, måneder (95 % CI)	15 (3, IE)
CI=konfidensinterval; K-M=Kaplan-Meier; IE=Ikke estimerbar. ^a DOR defineres som tiden fra den første forekomst af en dokumenteret PR eller CR, indtil patienten oplever en hændelse (dokumenteret sygdomsprogression eller død af en hvilken som helst årsag, alt efter hvad der indtræffer først).	

Median opfølgning for DOR var 15 måneder (95 % CI: 4,3, 16,3 måneder).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Orspono i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af modne B-cellemaligniteter (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken (PK) af odronextamab blev karakteriseret hos patienter med B-celle non-Hodkin lymfom (B-NHL) over et dosisområde fra 0,03 mg til 320 mg efter intravenøs infusion. I dosisoptrappingsperioden er tilbøjeligheden af odronextamab koncentrations- og tidsafhængig. Efterhånden som dosisniveauerne stiger til ≥ 80 mg med fortsat behandling, bliver PK-profilen af odronextamab lineær og dosisproportional ved steady state. Eksponeringsparametrene ved doser ≥ 80 mg var omtrent dosisproportionale (se tabel 11). PK var tilsvarende på tværs af de B-NHL patientpopulationer, der blev evalueret.

Tabel 11: Forventede eksponeringsparametre ved den anbefalede dosis odronextamab

	C_{max} (mg/l) ^a	$C_{lavpunkt}$ (mg/l) ^a	AUC_{τ} (mg*dag/l) ^{a,b}
Follikulært lymfom			
80 mg ugentligt (Uge 12, cyklus 4, dag 15)	44,7 (18,4, 71,4)	28,8 (8,55, 47,9)	238 (88,1, 389)
160 mg hver 2. uge (steady state, uge 24-26)	67,9 (29,8, 105)	32,6 (6,95, 55,6)	600 (216, 954)
Diffust storcellet B-celle lymfom			
160 mg ugentligt (Uge 12, cyklus 4, dag 15)	98,2 (49,2, 151)	66,9 (27,6, 103)	544 (254, 825)
320 mg hver 2. uge (steady state, uge 24-26)	147 (82,2, 223)	77,9 (35,2, 126)	1.380 (672, 2.090)
^a Værdierne er medianværdier og 5. og 95. percentiler fra en simulering af 507 forsøgspersoner med B-NHL.			
^b AUC_{τ} for det angivne doseringsinterval.			

Fordeling

Det estimerede geometriske gennemsnit (CV%) af fordelingsvolumen af odronextamab ved steady state ($V_{d_{ss}}$) er 9,34 l (CV% 48,5).

Biotransformation

Odronextamab forventes at blive metaboliseret til små peptider af kataboliske processer.

Elimination

Elimination af odronextamab medieres af to sideløbende processer, en lineær, umættet katabolisk proces og en non-lineær, mættet målmedieret proces med højere clearance ved lavere doser.

Efter administration af den sidste dosis på 160 mg hver 2. uge ved steady state var tiden til at nå en nedre grænse for kvantificering (LLOQ, 0,00313 mg/l) 19 uger, og tiden til at nå 1 % af medianværdien for C_{max} på 160 mg hver 2. uge dosis var 12 uger.

Efter administration af den sidste dosis på 320 mg hver 2. uge ved steady state var tiden til at nå en nedre grænse for kvantificering (LLOQ, 0,00313 mg/l) 24 uger, og tiden til at nå 1 % af medianværdien for $C_{\max}$ på 320 mg hver 2. uge dosis var 16 uger.

Særlige populationer

Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i eksponering for odronextamab baseret på alder (22 til 89 år; N=507), køn, race [hvid (N=316), asiatisk (N=129) eller sort (N=7)], kropsvægt, nedsat nyrefunktion eller mild til moderat nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Den populationsfarmakokinetiske analyse af odronextamab viste, at kreatininclearance (CrCL) ikke påvirker farmakokinetikken af odronextamab. Ingen klinisk relevante forskelle i eksponering for odronextamab blev observeret hos patienter med normal nyrefunktion og med let (N=178; CrCL $\geq$ 60 til < 90 ml/min), moderat (N=110; CrCL $\geq$ 30 til < 60 ml/min) og svært (N=4; CrCL $\geq$ 15 til < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i eksponering for odronextamab hos patienter med normal leverfunktion og med let (N=78; total bilirubin > ULN til 1,5 x ULN eller AST > ULN) og moderat (N=5; total bilirubin > 1,5 til 3 x ULN og enhver AST) nedsat leverfunktion. Virkningerne af svært (total bilirubin > 3 til 10 x ULN og enhver AST) nedsat leverfunktion på PK af odronextamab kendes ikke.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført karcinogenicitets- eller genotoksicitetsstudier med odronextamab.

Der er ikke udført specifikke forsøg med henblik på at evaluere potentielle virkninger af odronextamab på fertilitet. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger på mandlige eller kvindelige forplantningsorganer og ingen virkninger på sædanalyse eller menstruationscyklicitet i en 16-ugers toksikologisk undersøgelse med gentagen dosis hos makakaber.

Der er ikke udført dyreforsøg vedrørende udviklingstoksicitet af odronextamab. Baseret på dets virkningsmekanisme kan odronextamab forårsage føtal B-celle lymfocytopeni, som kan være skadelig for fosteret og forbigående CRS, som kan være skadelig for opretholdelse af graviditeten.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

L-histidin
L-histidinmonohydrochloridmonohydrat
Saccharose
Polysorbat 80 (E433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år

Fortyndet opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist for den fortyndede Ordspono infusionsvæske, opløsning som følger:

- i et køleskab (2 °C til 8 °C) for alle doser i op til 24 timer.
- ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) i op til 6 timer for 0,2 mg dosen med albumin (humant).
- ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) i op til 12 timer for doser på 0,5 mg eller derover.

Bortskaf fortyndet infusionsvæske, opløsning, hvis opbevaringstiden overstiger disse grænser.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, i et 2 ml klart type I hætteglas med en grå chlorobutylprop med belægning og en aluminiumsforseglingshætte med en mørkeblå flip-off-kapsel indeholdende 2 mg odronextamab.

Pakke med ét hætteglas.

80 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, i et 10 ml klart type I-hætteglas med en grå chlorobutylprop med belægning og en aluminiumsforseglingshætte med en lysegrøn flip-off-kapsel indeholdende 80 mg odronextamab.

Pakke med ét hætteglas.

320 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

16 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, i et 20 ml klart type I hætteglas med en grå chlorobutylprop med belægning og en aluminiumsforseglingshætte med en hvid flip-off-kapsel indeholdende 320 mg odronextamab.

Pakke med ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forholdsregler

Korrekt aseptisk teknik skal følges under hele håndteringen af dette lægemiddel. Ordspono indeholder intet konserveringsmiddel og er kun beregnet til enkeltdosis. Bortskaf eventuel ubrugt portion, der er tilbage i hætteglasset. Må ikke rystes.

Fortyndingsinstruktioner

Efterse visuelt produktet for partikler og misfarvning før administration. Ordspono er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning. Bortskaf hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder partikler.

Forberedelse af dosen på 0,2 mg

- Forbered albumin (humant) i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i en 100 ml infusionspose [polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO)] i henhold til tabel 12 nedenfor.
 - **Bemærk:** Albumin (humant) er kun nødvendigt til dosen på 0,2 mg for at forhindre adsorption af odronextamab til det intravenøse filter. Når albumin (humant) anvendes, bedes der henvises til Sporbarhed i pkt. 4.4.
- Den endelige albuminkoncentration (human) skal være 0,04 %.

Tabel 12: Eksempler på albuminkoncentration og -volumener (humant) påkrævet for dosen på 0,2 mg

Albuminkoncentration (humant) ^a	Albuminvolumen (humant) til tilsætning til en 100 ml infusionspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml
^a Albumin (humant): brug koncentration i henhold til lokal tilgængelighed. Eksempler omfatter, men er ikke begrænset til følgende styrker: 5 %, 20 % eller 25 %.	

- Bland albumin (humant) og 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvæske, opløsning ved forsigtigt at vende posen på hovedet. Må ikke rystes.
- Tag 1 hætteglas med 2 mg Ordspono frem.
- Træk 0,1 ml op fra 2 mg hætteglasset med Ordspono ved hjælp af en 1 ml sprøjte og tilføj til den klargjorte 100 ml infusionspose.
- Bland fortyndet opløsning ved forsigtigt at vende posen på hovedet. Må ikke rystes.

Forberedelse af dosen på 0,5 mg

- Tag en 50 ml infusionspose (PVC eller PO) frem, der indeholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
- Tag 1 hætteglas med 2 mg Ordspono frem.
- Træk 0,25 ml op fra 2 mg hætteglasset med Ordspono ved hjælp af en 1 ml sprøjte og tilføj til 50 ml infusionsposen.
- Bland fortyndet opløsning ved forsigtigt at vende posen på hovedet. Må ikke rystes.

Forberedelse af doser på 1 mg eller højere

- Tag en 50 eller 100 ml infusionspose (PVC eller PO) frem, der indeholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
- Tag det nødvendige antal hætteglas frem og udtræk den passende volumen Ordspono.

- Se tabel 13 for den specifikke volumen for den tilsigtede dosis.
- Se tabel 14 for den specifikke mængde for dosisjusteringer (se pkt. 4.2).
- Tilføj den passende volumen Ordspono til infusionsposen.
- Bland fortyndet opløsning ved forsigtigt at vende posen på hovedet. Må ikke rystes.

Oversigtstabeller for fortynding inden administration

Tabel 13: Volumener af Ordspono til tilføjelse til infusionsposen (standarddosis)

Ordspono dosis (mg)	Mængde Ordspono pr. hætteglas (mg)	Koncentration af hætteglas (mg/ml)	Samlet volumen Ordspono til klargøring af dosis (ml)	Albumin (humant) påkrævet	Infusionspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (PO eller PVC) volumen (ml)
0,2	2	2	0,1	Ja	100
0,5	2	2	0,25	Nej	50
2	2	2	1	Nej	50 eller 100
10	2	2	5	Nej	50 eller 100
80	80	20	4	Nej	50 eller 100
160	80	20	8	Nej	50 eller 100
320	320	20	16	Nej	50 eller 100

Tabel 14: Andre volumener af Ordspono til tilføjelse til infusionsposen til dosisjusteringer

Ordspono dosis (mg)	Mængde Ordspono pr. hætteglas (mg)	Koncentration af hætteglas (mg/ml)	Samlet volumen Ordspono (ml)	Albumin (humant) påkrævet	Infusionspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (PO eller PVC) volumen (ml)
1	2	2	0,5	Nej	50 eller 100
5	2	2	2,5	Nej	50 eller 100
40	80	20	2	Nej	50 eller 100

Opbevaringsbetingelser for den fortyndede opløsning i infusionsposer, se pkt. 6.3.

Administration

Ordspono er kun til intravenøs infusion efter fortynding. Ordspono skal fortyndes ved brug af aseptisk teknik.

- Den første cyklus af Ordspono skal administreres som en 4-timers infusion. Hvis Ordspono tolereres på dag 1 i cyklus 2, kan infusionstiden reduceres til 1 time for alle efterfølgende doser.
- Ordspono må ikke administreres som en intravenøs stød- eller bolusdosis.
- Se tabel 1 for præmedicinering og postmedicinering.
- Se tabel 4, 5 og 6 for behandlingsvejledning for doser, som ikke tolereres.

Når Ordspono er blevet fortyndet som anvist ovenfor, skal det administreres som følger:

- Tilslut den klargjorte infusionspose, der indeholder den endelige Ordspono opløsning, til den intravenøse slange, der er konstrueret af polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE)-beklædt PVC eller polyurethan (PU). Det anbefales at bruge et 0,2-mikron eller 5-mikron polyethersulfon (PES)-filter.
- Spæd med Ordspono til enden af den intravenøse slange.
- Undlad at blande Ordspono med andre lægemidler eller at indgive andre lægemidler samtidig gennem den samme intravenøse slange.
- Efter fuldførelse af Ordspono infusionen skylles infusionsslangen med tilstrækkelig mængde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning for at sikre, at hele indholdet af infusionsposen administreres.

Bortskaffelse

Frigivelse af lægemidler i miljøet skal minimeres. Lægemidler må ikke bortskaffes via spildevand, og bortskaffelse bør undgås via husholdningsaffald.

Følgende punkter skal nøje overholdes med hensyn til brug og bortskaffelse af injektionssprøjter og andre skarpe medicinske genstande:

- Kanyler og sprøjter må aldrig genbruges.
- Læg alle brugte kanyler og sprøjter i en beholder til skarpe genstande (engangsbeholder, der er punkturfri).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Regeneron Ireland (Designated Activity Company) DAC
One Warrington Place
Dublin 2
D02 HH27
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1843/001
EU/1/24/1843/002
EU/1/24/1843/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. august 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal sikre, at alle patienter/omsorgspersoner, som forventes at bruge Ordspono, i hver medlemsstat, hvor Ordspono markedsføres, har adgang til/får udleveret patientkortet, som vil informere om og forklare patienterne risiciene for cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) og neurologisk toksicitet, inklusive immuneffektor celleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS). Patientkortet indeholder også vigtige oplysninger til sundhedspersonale, som behandler patienten, om at patienten modtager Ordspono, som kan forårsage CRS og neurologisk toksicitet, inklusive ICANS.

- **Patientkortet** skal indeholde følgende vigtige punkter:
 - En beskrivelse af de vigtigste tegn og symptomer på CRS og neurologisk toksicitet, inklusive ICANS.
 - En påmindelse om, at patienter skal informeres om at forblive i nærheden af en kvalificeret sundhedsfacilitet i mindst 24 timer efter administration af hver dosis i Ordspono optrapningsregimet og efter den første fulde dosis.
 - En beskrivelse af, hvornår man skal søge akut lægehjælp eller søge hjælp i nødstilfælde, hvis der opstår tegn og symptomer på CRS eller neurologisk toksicitet, inklusive ICANS
 - Den ordinerende læges kontaktoplysninger

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a(4) i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at give yderligere evidens for virkningen og sikkerheden af odronextamab ved recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom, vil indehaveren af markedsføringstilladelsen tilvejebringe resultater fra forsøg R1979-HM-2299, et fase 3, randomiseret, ikke-blindet forsøg til evaluering af virkningen og sikkerheden af odronextamab sammenlignet med standardbehandling hos deltagere med recidiverende eller refraktært aggressivt B-celle non-Hodgkins lymfom	November 2028
For at give yderligere evidens for virkningen og sikkerheden af odronextamab ved recidiverende eller refraktært follikulært lymfom vil indehaveren af markedsføringstilladelsen tilvejebringe resultater fra forsøg R1979-ONC-22102, et fase 3, ikke-blindet, randomiseret forsøg for at sammenligne virkningen og sikkerheden af odronextamab i kombination med lenalidomid med rituximab i kombination med lenalidomid hos deltagere med recidiverende eller refraktært lymfom og marginalzonelymfom.	September 2031

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ordspono 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
odronextamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 2 mg odronextamab i 1 ml ved en koncentration på 2 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, saccharose, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

koncentrat til infusionsvæske, opløsning
2 mg/1 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug
Til intravenøs infusion efter fortynding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Hætteglasset må ikke rystes

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1843/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ordspono 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)
odronextamab
Intravenøs efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2 mg/1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ordspono 80 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
odronextamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 80 mg odronextamab i 4 ml ved en koncentration på 20 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, saccharose, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

koncentrat til infusionsvæske, opløsning

80 mg/4 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug
Til intravenøs infusion efter fortynding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Hætteglasset må ikke rystes

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1843/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ordspono 80 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)
odronextamab
Intravenøs efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

80 mg/4 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ordspono 320 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
odronextamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 320 mg odronextamab i 16 ml ved en koncentration på 20 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, saccharose, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

koncentrat til infusionsvæske, opløsning

320 mg/16 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug
Til intravenøs infusion efter fortynding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Hætteglasset må ikke rystes

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1843/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ordspono 320 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)
odronextamab
Intravenøs efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

320 mg/16 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ AFSTANDSSTYKKER I FORM AF PAPIRHÆFTE PAKKET I DEN YDRE KARTON
--

6. ANDET

Afstandsstykke

Disse sider er efterladt tomme med vilje.
Den trykte indlægsseddel er inkluderet i kartonen.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ordspono 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Ordspono 80 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Ordspono 320 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
odronextamab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et patientkort. Læs kortet omhyggeligt og følg anvisningerne på det. Hav altid dette patientkort med dig.
- Vis altid patientkortet til lægen eller sygeplejersken, som du ser, eller hvis du kommer på hospitalet.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Ordspono
3. Sådan vil du få Ordspono
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ordspono er en type antistof, der er et kræftlægemiddel. Ordspono indeholder det aktive stof odronextamab.

Ordspono anvendes til voksne til behandling af følgende former for blodkræft:

- Follikulært lymfom (FL)
- Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)

I FL og DLBCL bliver en type hvide blodlegemer, som beskytter dig mod infektion, kaldet "B-celler" ondartede. De unormale B-celler fungerer ikke korrekt og vokser for hurtigt. Disse ondartede B-celler fortrænger de normale B-celler i knoglemarven og lymfekirtlerne.

Ordspono gives til patienter, som allerede har prøvet mindst to tidligere behandlinger for FL eller DLBCL, når enten deres kræft ikke har reageret på dem (refraktær), eller den er vendt tilbage igen (recidiveret).

Sådan virker Ordspono

Det aktive stof i Ordspono, odronextamab, er et bispecifikt monoklonalt antistof. Dette er en type protein, der binder sig til to specifikke mål i kroppen.

- Odronextamab binder sig til et målstof, der findes på B-celler, herunder de ondartede “B-celler”, og et andet mål, der findes på “T-celler”, en anden type hvide blodlegemer.
- T-celler er en anden del af kroppens forsvar, som kan ødelægge invaderende celler.
- Ved at binde T-celler og B-celler sammen som en bro ansporer Ordspono T-cellerne til at destruere de ondartede B-celler.
- Dette hjælper med at kontrollere FL og DLBCL og forhindrer deres spredning.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Ordspono

Få ikke Ordspono

- hvis du er allergisk over for odronextamab eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).

Hvis du tror, at du kan være allergisk, eller du ikke er sikker, skal du tale med din læge eller sygeplejerske, før du får Ordspono.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Ordspono, hvis du:

- nogensinde har haft hjerte-, lunge-, lever- eller nyreproblemer
- har en infektion eller tidligere har haft en infektion, der varede længe eller bliver ved med at vende tilbage. En infektion skal behandles, før du får Ordspono.
- for nylig har fået en vaccine eller skal have en vaccine i den nærmeste fremtid. Visse vacciner må ikke gives, mens du modtager behandling med Ordspono.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller du ikke er sikker, skal du tale med din læge eller sygeplejerske, før du får Ordspono.

Fortæl straks din læge, hvis du får tegn eller symptomer på nogen af de bivirkninger, der er anført nedenfor under eller efter behandling med Ordspono. Du kan få brug for øjeblikkelig lægebehandling. De mest almindelige tegn eller symptomer på hver bivirkning er anført i punkt 4 under “Alvorlige bivirkninger”.

- **Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)** – en tilstand, der kan forekomme med lægemidler, der stimulerer T-celler. CRS kan være livstruende.
 - Tegn eller symptomer på CRS kan omfatte feber, svimmelhed eller uklarhed samt vejrtrækningsbesvær.
 - Du kan få medicin, der hjælper med at reducere mulige bivirkninger af CRS før eller efter visse infusioner.
 - Din læge vil overvåge, hvordan din behandling virker, og bede dig om at blive i nærheden af en kvalificeret sundhedsfacilitet i mindst 24 timer efter administration af hver dosis inden for optrappingsregimet og efter den første fulde dosis.
- **Infektioner** – du kan få tegn eller symptomer på infektion (f.eks. feber, kulderystelser, hoste eller smerter ved vandladning), inklusive livstruende infektioner, som kan medføre døden.
 - Tegn og symptomer på infektioner kan variere afhængigt af, hvor i kroppen infektionen er.
 - Din læge kan ordinere et andet lægemiddel for at forhindre visse typer infektioner, mens du får Ordspono.
- **Virksomheder på nervesystemet** – du kan få tegn eller symptomer, som kan omfatte forvirring eller problemer med at finde ord.
- **Tumorlysesyndrom** – nogle mennesker kan få unormale niveauer af visse salte (f.eks. kalium og urinsyre) i blodet – forårsaget af den hurtige nedbrydning af kræftceller i løbet af behandlingen.
 - Din læge eller sygeplejerske vil tage blodprøver for at tjekke for denne tilstand.

- Før hver infusion med Ordspono skal du være velhydreret, og du kan få medicin, som hjælper med at sænke høje niveauer af urinsyre.
- Disse foranstaltninger kan hjælpe med at reducere mulige bivirkninger ved tumorlysesyndrom. **Lungebetændelse (pneumonitis/interstitiel lungesygdom)** – du kan få tegn og symptomer, der omfatter ny eller forværret hoste, åndenød.

Børn og unge

Ordspono bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da Ordspono ikke er blevet undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Ordspono

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også håndkøbsmedicin og naturmedicin.

Graviditet

Det er vigtigt at fortælle din læge før og under behandlingen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Ordspono anbefales ikke under graviditet og hos kvinder, som kan blive gravide og ikke bruger prævention. Ordspono kan skade dit ufødte barn.

Prævention

Kvinder, som kan blive gravide, skal bruge effektiv prævention under behandlingen – og i 6 måneder efter den sidste dosis Ordspono.

Amning

Du må ikke amme under og i mindst 6 måneder efter din sidste behandling med Ordspono. Dette skyldes, at det ikke vides, om Ordspono udskilles i modermælken og derfor kan skade barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ordspono påvirker i mindre grad din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene værktøj eller maskiner. Nogle mennesker kan føle sig trætte, svimle, uklare eller forvirrede, mens de tager Ordspono. Hvis du oplever symptomer, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner, før symptomerne forsvinder. Se punkt 4 for yderligere oplysninger om bivirkninger.

Ordspono indeholder polysorbat 80

2 mg hætteglasset med odronextamab indeholder 1 mg polysorbat 80 pr. 1 ml hætteglas, svarende til 1 mg/ml.

80 mg hætteglasset med odronextamab indeholder 4 mg polysorbat 80 pr. 4 ml hætteglas, svarende til 1 mg/ml.

320 mg hætteglasset med odronextamab indeholder 16 mg polysorbat 80 pr. 16 ml hætteglas, svarende til 1 mg/ml.

Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan vil du få Ordspono

Ordspono gives under opsyn af en læge med erfaring i at give sådanne behandlinger. Følg den behandlingsplan, som din læge har forklaret dig. Spørg din læge, hvis du ikke er sikker.

Sådan vil du få Ordspono

Ordspono indgives i en vene som et drop (intravenøs infusion).

- For cyklus 1, 2, 3 og 4 er en behandlingscyklus 21 dage.
- Ordspono gives over 4 timer i cyklus 1 og på dag 1 i cyklus 2.
- De næste doser kan gives over 1 time, hvis bivirkningerne ikke er for svære.
- Efter cyklus 4 vil du få en vedligeholdelsesdosis hver 2. uge.

Lægemidler givet før og efter behandling med Ordspono

Du vil få andre lægemidler før og efter behandling med Ordspono i cyklus 1 og cyklus 2, på dag 1 og 8. Disse lægemidler hjælper med at reducere risikoen for CRS og infusionsrelaterede reaktioner (IRR). Disse lægemidler kan omfatte:

- Kortikosteroider – såsom dexamethason
- Paracetamol
- Et antihistamin – såsom diphenhydramin

Efter dag 8 i cyklus 2 vil din læge beslutte, om du skal fortsætte med at tage andre lægemidler for at hjælpe med at reducere bivirkninger fra Ordspono i fremtidige cyklusser.

Hvor meget Ordspono gives

Til behandling af follikulært lymfom (FL) og diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) er en behandlingscyklus af Ordspono 21 dage for cyklus 1, 2, 3 og 4.

I cyklus 1 vil du få stigende doser af Ordspono til behandling af FL eller DLBCL på følgende dage:

- Dag 1: 0,2 mg
- Dag 2: 0,5 mg
- Dag 8: 2 mg
- Dag 9: 2 mg
- Dag 15: 10 mg
- Dag 16: 10 mg

I cyklus 2, 3 og 4 vil du få en dosis på dag 1, 8 og 15:

- for follikulært lymfom: 80 mg
- for diffust storcellet B-cellelymfom: 160 mg

Hvis din dosis af Ordspono er forsinket af en hvilken som helst grund, kan du være nødt til at genstarte behandlingen fra cyklus 1.

Én uge efter afslutningen af cyklus 4 vil du få en vedligeholdelsesdosis hver 2. uge.

Vedligeholdelsesdoserne er som følger:

- for follikulært lymfom: 160 mg
- for diffust storcellet B-cellelymfom: 320 mg

Hvis din kræft har været i remission i mindst 9 måneder, kan din læge beslutte at reducere din doseringshyppighed fra hver 2. uge til hver 4. uge.

Din læge kan fortsætte din behandling, så længe du fortsætter med at reagere på Ordspono, eller så længe bivirkningerne ikke er for alvorlige. Din læge kan forsinke eller helt stoppe din behandling med Ordspono, hvis du har visse bivirkninger.

Hvis du springer et besøg over

Hvis du springer et besøg over, skal du aftale en ny tid med det samme. For at behandlingen kan være helt effektiv, er det meget vigtigt ikke at springe en dosis over.

Hvis du holder op med at få Ordspono

Stop ikke behandling med Ordspono, medmindre du har drøftet dette med din læge. Dette skyldes, at ophør af din behandling kan forværre din tilstand.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Disse bivirkninger kan forekomme når som helst under behandlingen eller selv efter, at din behandling er ophørt.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker symptomer på følgende alvorlige bivirkninger. Du vil muligvis kun få ét eller nogle af disse symptomer.

Cytokinfrigivelsessyndrom (meget almindelig: kan berøre mere end 1 ud af 10 personer)

Tegn og symptomer kan omfatte:

- feber (38 °C eller højere)
- svimmelhed eller uklarhed
- hurtigt eller uregelmæssigt hjerteslag
- vejrtrækningsbesvær
- kulderystelser eller -rystelser
- hovedpine

Infektioner (meget almindelig: kan berøre mere end 1 ud af 10 personer)

Tegn og symptomer kan omfatte:

- feber (38 °C eller højere)
- kulderystelser eller -rystelser
- hoste eller åndenød
- ondt i halsen
- smerter ved vandladning

Meget almindelige infektioner (kan berøre mere end 1 ud af 10 personer):

- COVID-19
- Infektion i lungerne (pneumoni)
- cytomegalovirus infektion, som kan forårsage alvorlige komplikationer hos personer, hvis immunsystem er kompromitteret
- infektion i næse og svælg (infektion i de øvre luftveje)
- infektion i de dele af kroppen, som opsamler og passerer urin (urinvejsinfektion)
- infektion med herpes virus

Almindelige infektioner (kan berøre mere end 1 ud af 10 personer)

- luftvejsinfektion
- svampeinfektion

- bihulebetændelse (sinusitis)
- blodforgiftning (sepsis)
- bakterier i blodet (bakteriæmi)

Virkninger på nervesystemet (ikke almindelig: kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

Tegn og symptomer kan omfatte:

- hovedpine
- svimmelhed
- nedsat hjernefunktion, såsom besvær med at tænke
- føle sig ængstelig
- føle sig forvirret

Tumorlysesyndrom (ikke almindelig: kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

Tegn og symptomer kan omfatte:

- svaghed
- åndenød
- forvirring
- uregelmæssigt hjerteslag
- muskelkramper

Lungebetændelse (pneumonitis/interstitiel lungesygdom) (almindelig: kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

Tegn og symptomer kan omfatte:

- åndenød
- ny eller forværret hoste

Hvis du har nogen af disse tegn eller symptomer under eller efter behandling med Ordspono, skal du straks fortælle det til din læge. Du behøver muligvis lægebehandling.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger er anført nedenfor. Fortæl din læge eller sygeplejerske, hvis du får nogen af disse bivirkninger.

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer):

- Feber (pyreksi)
- Muskelsmerter eller knoglesmerter (muskoskeletale)
- Træthedsfornemmelse (udmattethed)
- Diarré
- Udslæt
- Hoste
- Hævede hænder, ankler eller fødder (ødem)
- Utilpashed (kvalme)
- Mavesmerter (abdominalsmerter)
- Forstoppelse
- Infusionsrelaterede reaktioner (IRR)
- Mindre sultfølelse (nedsat appetit)
- Besvær med at falde i søvn eller sove igennem (søvnløshed)
- Lavt blodtryk (hypotension)
- Hovedpine
- Åndenød ved hvile eller ved aktivitet (dyspnø)
- Opkastning

Påvist ved blodprøver

- Lavt antal røde blodlegemer (anæmi), som kan få dig til at føle dig træt eller have åndenød
- Lave niveauer af visse typer hvide blodlegemer (neutropeni, leukopeni, lymfopeni), som kan øge risikoen for infektion
- Lavt trombocytantal (trombocytopeni), som kan gøre det mere sandsynligt, at du får blå mærker eller blødning
- Lavt niveau af kalium, natrium eller fosfat (hypokaliæmi, hyponatriæmi eller hypofosfatæmi)
- Højt blodsukker (hyperglykæmi)
- Højt niveau af alaninaminotransferase eller aspartataminotransferase i blodet

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- Hurtigt eller ujævnt hjerteslag (takykardi)
- Svaghed, følelsesløshed og smerter, som regel i hænder og fødder (perifer neuropati)
- Forvirring, desorientering, søvnighed (ændringer i mentaltilstand)
- Tilstand, som kan forårsage betændelse i lungevæv, som kan påvirke din evne til at trække vejret (interstitiel lungesygdom)
- Feber på grund af lavt niveau af neutrofiler (en type hvide blodlegemer)

Påvist ved blodprøver

- Højt niveau af gammaglutamyltransferase, et enzym, der hovedsageligt findes i leveren
- Lavt magnesiumniveau (hypomagnesiæmi)
- Lavt albuminniveau (hypoalbuminæmi)
- Forhøjet niveau af bilirubin, som kan forårsage gullig hud eller øjne, og mørk urin

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- Sprog- og taleforstyrrelse (afasi)
- En hurtig nedbrydning af tumorceller kaldet tumorlysesyndrom. Dette kan forårsage kemiske ændringer i blodet og organskader, herunder af nyrerne, hjertet og leveren
- Virkninger på nervesystemet med symptomer, der kan omfatte en følelse af at være forvirret eller mindre opmærksom (immuneffektor celleassocieret neurotoksicitetssyndrom eller neurotoksicitet)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det [nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe flere oplysninger om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Ordspono vil blive opbevaret af sundhedspersonale på hospitalet eller klinikken. Disse opbevaringsoplysninger er til deres brug.

Uåbnet hætteglas

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Fortyndet opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist for den fortyndede Ordspono infusionsvæske, opløsning som følger:

- i køleskab (2 °C – 8 °C) for alle doser i op til 24 timer.
- ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) i op til 6 timer for 0,2 mg dosen med albumin (humant).
- ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) i op til 12 timer for doser på 0,5 mg eller derover.

Bortskaf fortyndet infusionsvæske, opløsning, hvis opbevaringstiden overstiger disse grænser.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges straks. Hvis det ikke bruges straks, tilfalder ansvaret for opbevaringstider- og betingelser inden anvendelse brugeren, og vil normalt ikke være mere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted ved kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Din læge vil bortskaffe al unødvendig medicin på passende vis. Disse foranstaltninger vil hjælpe med at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ordspono indeholder:

- Aktivt stof: odronextamab.
- Ordspono 2 mg: Hvert hætteglas indeholder 2 mg odronextamab (i 1 ml koncentrat) ved en koncentration på 2 mg/1 ml.
- Ordspono 80 mg: Hvert hætteglas indeholder 80 mg odronextamab (i 4 ml koncentrat) ved en koncentration på 20 mg/1 ml.
- Ordspono 320 mg: Hvert hætteglas indeholder 320 mg odronextamab (i 16 ml koncentrat) ved en koncentration på 20 mg/1 ml.

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, saccharose, polysorbat 80 (E433) og vand til injektionsvæsker (se “Ordspono indeholder polysorbat 80” i afsnit 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Ordspono koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat), leveres som en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, der leveres i et hætteglas.

Hver pakke indeholder et hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
Irland

Fremstiller

Regeneron Ireland DAC

Raheen Business Park
Limerick
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Latvija
Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

България
Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Lietuva
Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

Česká republika
Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Luxembourg/Luxemburg
Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Danmark
Regeneron Ireland DAC
Tlf.: 80 20 03 57

Magyarország
Regeneron Ireland DAC
Tel.: 06-809-93029

Deutschland
Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Malta
Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Eesti
Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Nederland
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Ελλάδα
Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

Norge
Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

España
Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

Österreich
Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

France
Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Polska
Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Hrvatska
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Portugal
Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

Ireland
Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

România
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Ísland
Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Slovenija
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Κύπρος

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under “betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af kræftlægemidler bør overvejes.

Fortyndingsinstruktioner

Generelle forholdsregler

Korrekt aseptisk teknik skal følges under hele håndteringen af dette lægemiddel. Ordspono indeholder intet konserveringsmiddel og er kun beregnet til enkeltdosis. Bortskaf eventuel ubrugt portion, der er tilbage i hætteglasset. Må ikke rystes.

Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et 2 ml type 1-hætteglas med en grå chlorobutylprop med belægning og en aluminiumsforseglingshætte med en hvid flip-off-kapsel, der indeholder 2 mg odronextamab.

Pakke med et hætteglas.

80 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et 10 ml type 1-hætteglas med en grå chlorobutylprop med belægning og en aluminiumsforseglingshætte med en hvid flip-off-kapsel, der indeholder 80 mg odronextamab.

Pakke med et hætteglas.

320 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

16 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et 20 ml type 1-hætteglas med en grå chlorobutylprop med belægning og en aluminiumsforseglingshætte med en hvid flip-off-kapsel, der indeholder 320 mg odronextamab.

Pakke med et hætteglas.

Fortyndingsinstruktioner

Efterse visuelt produktet for partikler og misfarvning før administration. Ordspono er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning. Bortskaf hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder partikler.

Forberedelse af dosen på 0,2 mg

- Forbered albumin (humant) i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i en 100 ml infusionspose [polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO)] i henhold til tabel 1 nedenfor.
 - **Bemærk:** Albumin (humant) er kun nødvendigt til dosen på 0,2 mg for at forhindre adsorption af odronextamab til det intravenøse filter. Når albumin (humant) anvendes, bedes der henvises til Sporbarhed i pkt. 4.4.
- Den endelige albuminkoncentration (human) skal være 0,04 %.

Tabel 1: Eksempler på albuminkoncentration og -volumener (humant) påkrævet for dosen på 0,2 mg

Albuminkoncentration (humant) ^a	Albuminvolumen (humant) til tilsætning til en 100 ml infusionspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml
^a Albumin (humant): brug koncentration i henhold til lokal tilgængelighed. Eksempler omfatter, men er ikke begrænset til følgende styrker: 5 %, 20 % eller 25 %.	

- Bland albumin (humant) og 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvæske, opløsning ved forsigtigt at vende posen på hovedet. Må ikke rystes.
- Tag 1 hætteglas med 2 mg Ordspono frem.
- Træk 0,1 ml op fra 2 mg hætteglasset med Ordspono ved hjælp af en 1 ml sprøjte og tilføj til den klargjorte 100 ml infusionspose.
- Bland fortyndet opløsning ved forsigtigt at vende posen på hovedet. Må ikke rystes.

Forberedelse af dosen på 0,5 mg

- Tag en 50 ml infusionspose (PVC eller PO) frem, der indeholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
- Tag 1 hætteglas med 2 mg Ordspono frem.
- Træk 0,25 ml op fra 2 mg hætteglasset med Ordspono ved hjælp af en 1 ml sprøjte og tilføj til 50 ml infusionsposen.
- Bland fortyndet opløsning ved forsigtigt at vende posen på hovedet. Må ikke rystes.

Forberedelse af doser på 1 mg eller højere

- Tag en 50 eller 100 ml infusionspose (PVC eller PO) frem, der indeholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
- Tag det nødvendige antal hætteglas frem og udtræk den passende volumen Ordspono.
 - Se tabel 2 for den specifikke volumen for den tilsigtede dosis.
 - Se tabel 3 for den specifikke volumen for dosisjusteringer (se pkt. 4.2 i produktresuméet).
- Tilføj den passende volumen Ordspono til infusionsposen.
- Bland fortyndet opløsning ved forsigtigt at vende posen på hovedet. Må ikke rystes.

Oversigtstabeller for fortynding inden administration

Tabel 2: Volumener af Ordspono til tilføjelse til infusionsposen (standarddosis)

Ordspono dosis (mg)	Mængde Ordspono pr. hætteglas (mg)	Koncentration af hætteglas (mg/ml)	Samlet volumen Ordspono til klargøring af dosis (ml)	Albumin (humant) påkrævet	Infusionspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (PO eller PVC) volumen (ml)
0,2	2	2	0,1	Ja	100
0,5	2	2	0,25	Nej	50
2	2	2	1	Nej	50 eller 100
10	2	2	5	Nej	50 eller 100

Ordspono dosis (mg)	Mængde Ordspono pr. hætteglas (mg)	Koncentration af hætteglas (mg/ml)	Samlet volumen Ordspono til klargøring af dosis (ml)	Albumin (humant) påkrævet	Infusionspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (PO eller PVC) volumen (ml)
80	80	20	4	Nej	50 eller 100
160	80	20	8	Nej	50 eller 100
320	320	20	16	Nej	50 eller 100

Tabel 3: Andre volumener af Ordspono til tilføjelse til infusionsposen til dosisjusteringer

Ordspono dosis (mg)	Mængde Ordspono pr. hætteglas (mg)	Koncentration af hætteglas (mg/ml)	Samlet volumen Ordspono (ml)	Albumin (humant) påkrævet	Infusionspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (PO eller PVC) volumen (ml)
1	2	2	0,5	Nej	50 eller 100
5	2	2	2,5	Nej	50 eller 100
40	80	20	2	Nej	50 eller 100

Opbevaringsbetingelser for den fortyndede opløsning i infusionsposer, se Opbevaring nedenfor.

Administration

Ordspono er kun til intravenøs infusion efter fortynding. Ordspono skal fortyndes ved brug af aseptisk teknik.

- Den første cyklus af Ordspono skal administreres som en 4-timers infusion. Hvis Ordspono tolereres på dag 1 i cyklus 2, kan infusionstiden reduceres til 1 time for alle efterfølgende doser.
- Ordspono må ikke administreres som en intravenøs stød- eller bolusdosis.
- Se tabel 1 for præmedicinering og postmedicinering.
- Se tabel 4, 5 og 6 for behandlingsvejledning for doser, som ikke tolereres.

Når Ordspono er blevet fortyndet som anvist ovenfor, skal det administreres som følger:

- Tilslut den klargjorte infusionspose, der indeholder den endelige Ordspono opløsning, til den intravenøse slange, der er konstrueret af polyvinylklorid (PVC), polyethylen (PE)-beklædt PVC eller polyurethan (PU). Det anbefales at bruge et 0,2-mikron eller 5-mikron polyethersulfon (PES)-filter.
- Spæd med Ordspono til enden af den intravenøse slange.
- Undlad at blande Ordspono med andre lægemidler eller at indgive andre lægemidler samtidig gennem den samme intravenøse slange.
- Efter fuldførelse af Ordspono infusionen skylles infusionsslangen med tilstrækkelig mængde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning for at sikre, at hele indholdet af infusionsposen administreres.

Opbevaring

Uåbnet hætteglas

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den originale ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaring af fortyndet opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist for den fortyndede Ordspono infusionsvæske, opløsning som følger:

- i køleskab (2 °C – 8 °C) for alle doser i op til 24 timer.
- ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) i op til 6 timer for 0,2 mg dosen med albumin (humant).
- ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) i op til 12 timer for doser på 0,5 mg eller derover.

Bortskaf fortyndet infusionsvæske, opløsning, hvis opbevaringstiden overstiger disse grænser.

Bortskaffelse

Frigivelse af lægemidler i miljøet skal minimeres. Lægemidler må ikke bortskaffes via spildevand, og bortskaffelse bør undgås via husholdningsaffald.

Følgende punkter skal nøje overholdes med hensyn til brug og bortskaffelse af injektionssprøjter og andre skarpe medicinske genstande:

- Kanyler og sprøjter må aldrig genbruges.
- Læg alle brugte kanyler og sprøjter i en beholder til skarpe genstande (engangsbeholder, der er punkturfri).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.