

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ordspono 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Ordspono 80 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Ordspono 320 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ordspono 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää 2 mg odronekstamabia 1 ml:ssa pitoisuudella 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää 80 mg odronekstamabia 4 ml:ssa pitoisuudella 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää 320 mg odronekstamabia 16 ml:ssa pitoisuudella 20 mg/ml.

Odronekstamabi on rekombinantti ihmisen immunoglobuliini (Ig)G4-pohjainen bispesifinen vasta-aine, joka kiinnittyy CD20:een ja CD3:een. Odronekstamabi valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasolususpensioviljelmässä (CHO).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

2 mg:n odronekstamabi-injektiopullo sisältää 1 mg polysorbaatti 80:tä kussakin 1 ml:n injektiopullossa, joka vastaa 1 mg:aa/ml.

80 mg:n odronekstamabi-injektiopullo sisältää 4 mg polysorbaatti 80:tä kussakin 4 ml:n injektiopullossa, joka vastaa 1 mg:aa/ml.

320 mg:n odronekstamabi-injektiopullo sisältää 16 mg polysorbaatti 80:tä kussakin 16 ml:n injektiopullossa, joka vastaa 1 mg:aa/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH-arvo on 5,8 ja jonka osmolaliteetin vaihteluväli on 276–414 mmol/kg pitoisuuden 2 mg/ml (2 mg) osalta ja 291–437 mmol/kg pitoisuuden 20 mg/ml (80 mg ja 320 mg) osalta.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Ordspono monoterapiana on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma (r/r FL), kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen.

Ordspono monoterapiana on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (r/r DLBCL), kahden tai useamman systeemisen hoidon jälkeen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Ordspono-valmistetta saa antaa vain syöpäpotilaiden diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa, jolla on saatavilla asianmukainen lääketieteellinen tuki sytokiinioireyhtymään (CRS) liittyvien vaikeiden reaktioiden hallintaan (ks. kohta 4.4). Vähintään yhden tosilitsumabiannoksen, jota käytetään sytokiinioireyhtymän ilmetessä, on oltava saatavilla ennen Ordspono-valmisteen antamista hoitojakson 1 aikana. Tosilitsumabin lisäannoksen on oltava saatavilla 8 tunnin sisällä edellisestä tosilitsumabiannoksesta.

#### Annostus

*Estolääkitys, esilääkitykset ja lääkitykset hoidon jälkeen uusiutunutta / hoitoon reagoimatonta follikulaarista lymfoomaa tai diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden hoitoon*

Ordspono annetaan hyvin nesteytyneille potilaille.

Esilääkitykset on annettava jokaisen hoitojakson 1 hoitoannoksen yhteydessä ja hoitojakson 2 päivinä 1 ja 8 ja hoidon jälkeiset lääkitykset hoitojakson 1 päivinä 3, 10 ja 17 ja hoitojakson 2 päivänä 2 taulukon 1 mukaisesti sytokiinioireyhtymän (CRS) tai infuusioon liittyvien reaktioiden (IRR) riskin vähentämiseksi (ks. kohta 4.4). Esilääkitystä voidaan jatkaa hoitojakson 2 päivän 8 jälkeen, kunnes annos siedetään ilman sytokiinioireyhtymän tai infuusioon liittyvän reaktion ilmenemistä. Lisäksi suositellaan estolääkitystä infektion (ks. kohta 4.4), tuumorilyysioireyhtymän (TLS) ja kortikosteroidien aiheuttamien maha-suolikanavan (GI) haittavaikutusten riskin vähentämiseksi.

**Taulukko 1: Esilääkitykset ja hoidon jälkeiset lääkitykset potilaille, joilla on uusiutunut / hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma tai diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma**

| Hoitojakso ja päivä                                 | Lääkitys        | Annos                                                                                                                        | Anto suhteessa Ordspono-infuusioon |
|-----------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Hoitojakso 1:</b><br>Päivät 1, 2, 8, 9, 15 ja 16 | Kortikosteroidi | Deksametasoni 10 mg suun kautta tai vastaava<br>Jätä väliin päivinä 2, 9 ja 16, jos infuusiot annetaan peräkkäisinä päivinä. | 12–24 tuntia ennen infuusiota      |
|                                                     | Kortikosteroidi | Deksametasoni 20 mg laskimoon                                                                                                | 1–3 tuntia ennen infuusiota        |
|                                                     | Antihistamiini  | Difenhydramiinihydrokloridi 25 mg suun kautta tai laskimoon tai vastaava antihistamiini                                      | 30–60 minuuttia ennen infuusiota   |
|                                                     | Kuumelääke      | Parasetamoli 650 mg – 1 000 mg suun kautta                                                                                   | 30–60 minuuttia ennen infuusiota   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |                                                                                         |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Hoitojakso 1:</b><br>Päivät 3, 10 ja 17                                                                                                                                                                                                                            | Kortikosteroidi | Deksametasoni 10 mg suun kautta tai vastaava                                            | 24 tuntia infuusion jälkeen      |
| <b>Hoitojakso 2:</b><br>Päivä 1                                                                                                                                                                                                                                       | Kortikosteroidi | Deksametasoni 10 mg suun kautta tai vastaava                                            | 12–24 tuntia ennen infuusiota    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kortikosteroidi | Deksametasoni 20 mg laskimoon                                                           | 1–3 tuntia ennen infuusiota      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       | Antihistamiini  | Difenhydramiinihydrokloridi 25 mg suun kautta tai laskimoon tai vastaava antihistamiini | 30–60 minuuttia ennen infuusiota |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kuumelääke      | Parasetamoli 650 mg – 1 000 mg suun kautta                                              | 30–60 minuuttia ennen infuusiota |
| <b>Hoitojakso 2:</b><br>Päivä 2                                                                                                                                                                                                                                       | Kortikosteroidi | Deksametasoni 10 mg suun kautta tai vastaava                                            | 24 tuntia infuusion jälkeen      |
| <b>Hoitojakso 2:</b><br>Päivä 8                                                                                                                                                                                                                                       | Kortikosteroidi | Deksametasoni 10 mg* laskimoon                                                          | 1–3 tuntia ennen infuusiota      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       | Antihistamiini  | Difenhydramiinihydrokloridi 25 mg suun kautta tai laskimoon tai vastaava antihistamiini | 30–60 minuuttia ennen infuusiota |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kuumelääke      | Parasetamoli 650 mg – 1 000 mg suun kautta                                              | 30–60 minuuttia ennen infuusiota |
| * Jos hoitojakson 2 päivän 1 annoksen yhteydessä ilmenee sytokiinioireyhtymä tai infuusioon liittyvä reaktio, deksametasonia annetaan 20 mg laskimoon seuraavaa annosta varten, kunnes annos siedetään ilman sytokiinioireyhtymää tai infuusioon liittyvää reaktiota. |                 |                                                                                         |                                  |

#### *Suosittelun annos*

Ordspono-valmisteen suositeltu annos on esitetty taulukossa 2. Hoitojaksojen 1–4 osalta hoitojakso on 21 päivää. Kukin annos annetaan vain, jos aiempi annos on siedetty. Katso taulukot 4, 5 ja 6 niiden annosten osalta, jotka eivät ole siedettyjä.

Ordspono-valmistetta annetaan taudin etenemiseen tai kohtuuttomaan toksisuuteen asti.

**Taulukko 2: Suositeltu annos**

|                                                                     |          | Uusiutunut /<br>hoitoon<br>reagoimaton<br>follikulaarinen<br>lymfooma | Uusiutunut /<br>hoitoon<br>reagoimaton<br>diffuusi<br>suurisoluinen<br>B-<br>solulymfooma |                                           |
|---------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Hoitopäivä                                                          |          | Ordspono-valmisteen annos                                             |                                                                                           | Infuusion kesto                           |
| Hoitojakso 1 <sup>a</sup><br>(Asteittain<br>nostettava<br>annostus) | Päivä 1  | 0,2 mg                                                                |                                                                                           | Ordspono annetaan<br>4 tunnin infuusiona. |
|                                                                     | Päivä 2  | 0,5 mg                                                                |                                                                                           |                                           |
|                                                                     | Päivä 8  | 2 mg                                                                  |                                                                                           |                                           |
|                                                                     | Päivä 9  | 2 mg                                                                  |                                                                                           |                                           |
|                                                                     | Päivä 15 | 10 mg                                                                 |                                                                                           |                                           |
|                                                                     | Päivä 16 | 10 mg                                                                 |                                                                                           |                                           |
|                                                                     |          |                                                                       |                                                                                           |                                           |
| Hoitojaksot 2–<br>4 <sup>a</sup>                                    | Päivä 1  | 80 mg                                                                 | 160 mg                                                                                    |                                           |
|                                                                     | Päivä 8  | 80 mg                                                                 | 160 mg                                                                                    |                                           |

|                                                         |                                                                                                                     | <b>Uusiutunut /<br/>hoitoon<br/>reagoimaton<br/>follikulaarinen<br/>lymfooma</b> | <b>Uusiutunut /<br/>hoitoon<br/>reagoimaton<br/>diffuusi<br/>suurisoluinen<br/>B-<br/>solulymfooma</b> |                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | Päivä 15                                                                                                            | 80 mg                                                                            | 160 mg                                                                                                 | Ordspono annetaan 4 tunnin infuusiona hoitojakson 2 päivänä 1. Jos annos on siedetty, kaikkien seuraavien annosten osalta, jotka alkavat hoitojakson 2 päivästä 8, infuusioaikaa voidaan lyhentää yhteen tuntiin. |
| <b>Ylläpitohoito<br/>(2 viikon<br/>välein)</b>          | Aloitetaan 1 viikko hoitojakson 4 päättymisen jälkeen                                                               | 160 mg                                                                           | 320 mg                                                                                                 | Ordspono annetaan 1 tunnin infuusiona kahden viikon välein taudin etenemiseen tai kohtuuttomaan toksisuuteen asti.                                                                                                |
| <b>Ylläpitohoito<br/>(4 viikon<br/>välein)</b>          | Jos potilaalla on täydellinen vaste (CR) 9 kuukauden ajan, tällöin annetaan Ordspono-ylläpitoannos 4 viikon välein. | 160 mg                                                                           | 320 mg                                                                                                 | Ordspono annetaan 1 tunnin infuusiona neljän viikon välein taudin etenemiseen tai kohtuuttomaan toksisuuteen asti.                                                                                                |
| <sup>a</sup> Hoitojaksojen 1–4 kesto on 21 vuorokautta. |                                                                                                                     |                                                                                  |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                   |

*Suosituks*et Ordspono-hoidon aloittamiseksi uudelleen annoksen viivästymisen jälkeen potilailla, joilla on uusiutunut / hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma tai diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma

Taulukossa 3 on annettu suositukset hoidon uudelleen aloittamiseksi annoksen viivästymisen jälkeen. Suositukset hoidon uudelleen aloittamisesta sytokiinioreyhtymästä johtuvien annoksen viivästymisten jälkeen löytyvät taulukosta 4. Infuusion liittyvästä reaktiosta tai tuumorilyysioireyhtymästä johtuvien annosten viivästymisten osalta ks. taulukko 6.

**Taulukko 3: Suositukset Ordspono-hoidon aloittamiseksi uudelleen annoksen viivästymisen jälkeen**

| <b>Hoitojakso</b> | <b>Päivä</b> | <b>Viimeinen annettu annos</b> | <b>Aika edellisestä annetusta annoksesta</b> | <b>Toimenpiteet seuraavaan annoksen kohdalla</b>        |
|-------------------|--------------|--------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1                 | 1            | 0,2 mg                         | Yli 3 päivää                                 | Aloitetaan uudelleen 0,2 mg:sta (hoitojakso 1, päivä 1) |

|               |                                                                                          |                                                                                                                                                       |                                                                                           |                                                                                           |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | 2                                                                                        | 0,5 mg                                                                                                                                                | Alle 2 viikkoa                                                                            | Annetaan seuraava aikataulun mukainen annos <sup>a</sup>                                  |
|               |                                                                                          |                                                                                                                                                       | Vähintään 2 viikkoa                                                                       | Aloitetaan uudelleen 0,2 mg:sta (hoitojakso 1, päivä 1)                                   |
|               | 8 ja 9                                                                                   | 2 mg                                                                                                                                                  | Alle 3 viikkoa                                                                            | Annetaan seuraava aikataulun mukainen annos <sup>a</sup>                                  |
|               |                                                                                          |                                                                                                                                                       | 3–4 viikkoa                                                                               | Annetaan 2 mg (hoitojakso 1, päivä 9) ja jatketaan sitten suunniteltua hoitoaikataulua.   |
|               |                                                                                          |                                                                                                                                                       | Yli 4 viikkoa                                                                             | Aloitetaan uudelleen 0,2 mg:sta (hoitojakso 1, päivä 1)                                   |
|               | 15 ja 16                                                                                 | 10 mg                                                                                                                                                 | Alle 3 viikkoa                                                                            | Annetaan seuraava aikataulun mukainen annos <sup>a</sup>                                  |
| 3–5 viikkoa   |                                                                                          |                                                                                                                                                       | Annetaan 10 mg (hoitojakso 1, päivä 16) ja jatketaan sitten suunniteltua hoitoaikataulua. |                                                                                           |
| Yli 5 viikkoa |                                                                                          |                                                                                                                                                       | Aloitetaan uudelleen 0,2 mg:sta (hoitojakso 1, päivä 1)                                   |                                                                                           |
| 2–4           | 1, 8, 15                                                                                 | •Uusiutunut / hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma: 80 mg<br>•Uusiutunut / hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma: 160 mg  | Alle 7 viikkoa                                                                            | Annetaan seuraava aikataulun mukainen annos <sup>a</sup>                                  |
|               |                                                                                          |                                                                                                                                                       | 7–10 viikkoa                                                                              | Annetaan 10 mg (hoitojakso 1, päivä 16) ja jatketaan sitten suunniteltua hoitoaikataulua. |
|               |                                                                                          |                                                                                                                                                       | Yli 10 viikkoa                                                                            | Aloitetaan uudelleen 0,2 mg:sta (hoitojakso 1, päivä 1)                                   |
| Ylläpitohoito | 2 viikon välein TAI 4 viikon välein, kun täydellinen vaste on säilynyt 9 kuukaude n ajan | •Uusiutunut / hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma: 160 mg<br>•Uusiutunut / hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma: 320 mg | Alle 7 viikkoa                                                                            | Annetaan seuraava aikataulun mukainen annos <sup>a</sup>                                  |
|               |                                                                                          |                                                                                                                                                       | 7–10 viikkoa                                                                              | Annetaan 10 mg (hoitojakso 1, päivä 16) ja jatketaan sitten suunniteltua hoitoaikataulua. |
|               |                                                                                          |                                                                                                                                                       | Yli 10 viikkoa                                                                            | Aloitetaan uudelleen 0,2 mg:sta (hoitojakso 1, päivä 1)                                   |

**HUOMAUTUS:** Esilääkitykset ja hoidon jälkeiset lääkitykset annetaan taulukon 1 mukaisesti.

<sup>a</sup> Hoitoaikataulua jatketaan taulukon 2 mukaisesti jättämättä annoksia väliin.

*Haittavaikutusten hoito uusiutunutta / hoitoon reagoimatonta follikulaarista lymfoomaa tai diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden hoidossa*

### Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymä on tunnistettava kliinisen oirekuvan perusteella (ks. kohta 4.4). Muut kuumeen, hypoksian ja hypotension syyt on arvioitava ja hoidettava. Jos sytokiinioireyhtymää epäillään, Orspono-hoito on keskeytettävä, kunnes sytokiinioireyhtymä häviää. Sytokiinioireyhtymää on hoidettava taulukon 4 suositusten mukaisesti. Sytokiinioireyhtymään on annettava tukihoitoa, johon voi sisältyä tehohoito vaikean tai hengenvaarallisen sytokiinioireyhtymän ilmaantuessa

Jos vaikeusasteen 1, 2 tai 3 sytokiinioireyhtymää esiintyy, esilääkitykset on annettava ennen seuraavaa Orspono-annosta ja potilaita on seurattava tiheämmin. Katso taulukosta 1 lisätietoja esilääkityksistä.

**Taulukko 4: Suositukset sytokiinioireyhtymän hoitoon**

| <b>Vaikeusaste<sup>a</sup></b> | <b>Esiintyvät oireet</b>                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Toimenpiteet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vaikeusaste 1                  | ≥ 38 °C:n kuume                                                                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Orspono-infuusiota ei anneta.</li><li>• Oireita hoidetaan tämänhetkisen hoitokäytännön ohjeiden mukaisesti. Korkean iän, samanaikaisten sairauksien, kuumeen tai kuumelääkkeisiin reagoimaton kuumeen ilmenemisen yhteydessä on harkittava deksametasonin<sup>b</sup> ja/tai tosilitsumabin<sup>c</sup> käyttöä.</li><li>• Hoitoa jatketaan, kun sytokiinioireyhtymän kliiniset oireet häviävät.<sup>d</sup></li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Vaikeusaste 2                  | ≥ 38 °C:n kuume ja hypotensio, joka ei edellytä vasopressorien käyttöä ja/tai hypoksia, joka vaatii matalan virtauksen happihoitoa <sup>e</sup> nenäkanyylillä tai ohivirtauksen avulla                                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Orspono-infuusiota ei anneta, annetaan deksametasonia<sup>b</sup> ja/tai tosilitsumabia<sup>c</sup>.</li><li>• Hoitoa jatketaan, kun sytokiinioireyhtymän kliiniset oireet häviävät.<sup>d</sup></li><li>• Seuraavan Orspono-annoksen kohdalla potilasta on tarkkailtava tiheämmin ja harkittava sairaalahoitoa.</li><li>• Toistuvaa vaikeusasteen 2 tasoista sytokiinioireyhtymää hoidetaan samoin kuin vaikeusasteen 3 tasoista sytokiinioireyhtymää.</li></ul>                                                                                                                                                                                                           |
| Vaikeusaste 3                  | ≥ 38 °C:n kuume ja vasopressorin käyttöä (vasopressiinin kanssa tai ilman) edellyttävä hypotensio ja/tai hypoksia, joka edellyttää korkean virtauksen happihoitoa <sup>e</sup> nenäkanyylin, kasvomaskin, avoimen happimaskin tai Venturi-maskin avulla. | <ul style="list-style-type: none"><li>• Orspono-infuusiota ei anneta, vaan annetaan deksametasonia<sup>f</sup> ja/tai tosilitsumabia<sup>c</sup> sekä tukihoitoa, joka voi sisältää tehohoitoa.</li><li>• Kun sytokiinioireyhtymän kliiniset oireet häviävät, seuraava Orspono-annos annetaan vähintään 5 päivää edellisen annoksen jälkeen seuraavasti:</li><li>• Potilas otetaan sairaalahoitoon seuraavaa Orspono-annosta varten.</li><li>• Hoitojakson 1, päivänä 1 tai hoitojakson 1 päivänä 2 ilmenevän sytokiinioireyhtymän osalta Orspono-valmisteen 0,2 mg:n tai 0,5 mg:n annos on toistettava.</li><li>• Jos sytokiinioireyhtymä ilmenee hoitojakson 1 aikana, päivänä 8 tai myöhemmin, annosta</li></ul> |

| Vaikeusaste <sup>a</sup> | Esiintyvät oireet                                                                                                                                                                                              | Toimenpiteet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                                                                                                                                                                                                                | <p>pienennetään 50 %:iin viimeisestä saadusta annoksesta.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jos oireet eivät uusiudu, annos nostetaan asteittain tavoiteannokseen (soveltuvin osin) ja antoa jatketaan taulukon 2 mukaisesti.</li> <li>Jos sytokiinioireyhtymä uusiutuu, sitä hoidetaan tämän taulukon ohjeiden mukaisesti.</li> </ul> <p>Jos sytokiinioireyhtymä ei reagoi riittävästi deksametasoniin ja tosilitsumabiin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Harkitaan toista antisytokiinihoitoa ja/tai toista immunosuppressanttihoitoa.</li> </ul> |
| Vaikeusaste 4            | <p>≥ 38 °C:n kuume ja useiden vasopressorien (pois lukien vasopressiini) käyttöä edellyttävä hypotensio ja/tai happihoitoa (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja mekaaninen ventilaatio) edellyttävä hypoksia.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ordspono-hoito lopetetaan pysyvästi.</li> <li>Sytokiinioireyhtymää hoidetaan antamalla deksametasonia<sup>f</sup> ja/tai tosilitsumabia<sup>c</sup> sekä tukihoitoa, joka voi sisältää tehohoitoa.</li> </ul> <p>Jos sytokiinioireyhtymä ei reagoi riittävästi deksametasoniin ja tosilitsumabiin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Harkitaan toista antisytokiinihoitoa ja/tai toista immunosuppressanttihoitoa.</li> </ul>                                                                                            |
| <sup>a</sup>             | Perustuu American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) sytokiinioireyhtymän konsensuskriteereihin (Lee et al., 2019).                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <sup>b</sup>             | Deksametasoni annetaan annoksella 10–20 mg laskimoon (tai vastaava annos).                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <sup>c</sup>             | Tosilitsumabi 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin aikana (ei yli 800 mg annosta kohti) tarpeen mukaan sytokiinioireyhtymän hoitoon.                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <sup>d</sup>             | Jos annos viivästyy, katso taulukosta 3 tietoa Ordspono-valmisteen uudelleenaloittamisesta annoksen viivästymisen jälkeen.                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <sup>e</sup>             | Matalan virtauksen happihoidon määritelmänä on happihoito, joka annetaan nopeudella < 6 l/minuutti; korkean virtauksen happihoidon määritelmänä on happihoito, joka annetaan nopeudella ≥ 6 l/minuutti.        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <sup>f</sup>             | Deksametasoni annetaan annoksella 10–20 mg laskimoon 6 tunnin välein.                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

### Neurologinen toksisuus

Neurologisen toksisuuden, mukaan lukien ICANS (immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä), ensimmäisen merkin ilmaantuessa on harkittava neurologista arviointia ja muut neurologisten oireiden syyt on poissuljettava. Anna tukihoitoa, joka voi sisältää myös tehohoitoa.

Taulukossa 5 on esitetty ICANS-oireyhtymän hoitoa koskevat suositukset. Taulukossa 6 ovat neurologisen toksisuuden, poislukien ICANS-oireyhtymä, hoitoa koskevat suositukset.

**Taulukko 5: ICANS-oireyhtymän hoitoa koskevat suositukset**

| Vaikeusaste <sup>a, b</sup> | Esiintyvät oireet <sup>b</sup>                                                  | Toimenpiteet                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vaikeusaste 1               | ICE-pistemäärä <sup>c</sup> 7-9 tai alentunut tajunnan taso: herää spontaanisti | <p>Ordspono-hoito keskeytetään ICANS-oireyhtymän häviämiseen saakka.<sup>d</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tukihoito: <ul style="list-style-type: none"> <li>Neurologisia oireita seurataan.</li> </ul> </li> </ul> |



| Vaikeusaste <sup>a</sup><br>b | Esiintyvät oireet <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Toimenpiteet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Harkitaan neurologista konsultaatiota ja kuvantamista kliinisen tarpeen mukaisesti.</li> <li>○ Harkitaan epileptisten kohtausten esto-<br/>hoitoa ei-sedatoivilla epilepsialääk-<br/>keillä (kuten levetirasetaamilla).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Harkitaan deksametasonin käyttöä.</li> </ul> <p>Jos sytokiinioireyhtymää ilmenee samanaikaisesti, annetaan lisäksi tosilitsumabihoitoa.<sup>e</sup></p>                                       |
| Vaikeusaste 2                 | ICE-pistemäärä <sup>c</sup> 3-6<br>tai alentunut tajunnan taso:<br>herää ääneen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Ordspono-hoito keskeytetään ICANS-oireyhtymän häviämiseen saakka.<sup>d</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tukihoitoa annetaan samalla tavalla kuin vaikeusasteen 1 kohdalla on kuvattu.</li> <li>• 1 annos deksametasonia 10 mg laskimoon ja uudelleenarviointi. Toistetaan 6–12 tunnin välein tarpeen mukaan oireiden häviämiseen tai lähtötasoon palautumiseen saakka.</li> </ul> <p>Jos sytokiinioireyhtymää ilmenee samanaikaisesti, annetaan lisäksi tosilitsumabihoitoa.<sup>e</sup></p> |
| Vaikeusaste 3                 | ICE-pistemäärä <sup>c</sup> 0-2<br>tai alentunut tajunnan taso:<br>herää vain<br>kosketusärsykkeeseen,<br>tai<br>epileptisiä kohtauksia, joko: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kliininen epileptinen kohtaus, paikallisalkui-<br/>nen tai yleistynyt, joka<br/>häviää nopeasti,</li> </ul> tai <ul style="list-style-type: none"> <li>• ei-kouristuksellisia epi-<br/>leptisiä kohtauksia ai-<br/>vosähkökäyrässä (EEG),<br/>jotka häviävät interven-<br/>tion myötä</li> </ul> tai<br>kohonnut kallonsisäinen<br>paine (ICP):<br>fokaalinen/paikallinen<br>turvotus aivokuvissa | <p>Ordspono-hoito lopetetaan pysyvästi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tukihoitoa annetaan samalla tavalla kuin vaikeusasteen 1 kohdalla on kuvattu.</li> <li>• Deksametasonia 10 mg laskimoon 6 tunnin välein tai metyyliiprednisolonia 1 mg/kg laskimoon 12 tunnin välein.<sup>f</sup></li> </ul> <p>Jos sytokiinioireyhtymää ilmenee samanaikaisesti, annetaan lisäksi tosilitsumabihoitoa.<sup>e</sup></p>                                                                                        |
| Vaikeusaste 4                 | ICE-pistemäärä <sup>c</sup> 0<br><br>tai alentunut tajunnan taso,<br>joko: <ul style="list-style-type: none"> <li>• potilas ei reagoi ärsyke-<br/>keisiin tai tarvitsee</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>Ordspono-hoito lopetetaan pysyvästi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tehohoitoa harkitaan kliinisen tarpeen mukaan, mekaanisen ventilation käyttöä harkitaan hengitysteiden suojaksi.</li> <li>• Tukihoitoa annetaan samalla tavalla kuin vaikeusasteen 1 kohdalla on kuvattu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |

| Vaikeusaste <sup>a</sup><br>b | Esiintyvät oireet <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Toimenpiteet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <p>toistuvia kosketusärsykeitä reagoidakseen tai</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• horrostila tai kooma, tai</li> <li>epileptisiä kohtauksia, joko: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hengenvaarallinen pitkittynyt epileptinen kohtaus (yli 5 minuuttia), tai</li> <li>• toistuvia kliinisiä tai sähköisiä epileptisiä kohtauksia ilman paluuta lähtötasolle niiden välissä,</li> </ul> </li> <li>tai</li> <li>motorisia löydöksiä: <ul style="list-style-type: none"> <li>• syvä fokaalinen motorinen heikkous kuten hemipareesia tai parapareesi,</li> </ul> </li> <li>tai</li> <li>kohonnut kallonsisäinen paine (ICP)/aivoturvotus, jonka oireina ja löydöksinä voivat olla mm: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffuusi aivoturvotus aivokuissa, tai</li> <li>• deserebraatio- tai dekortikaattiorigiditeetti,</li> </ul> </li> <li>tai</li> <li>• VI aivohermon halvaus, tai</li> <li>• papilloedeema, tai</li> <li>• Cushingin oireyhtymä</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kortikosteroideja suurella annoksella.<sup>f, g</sup></li> <li>• Kohonneen kallonsisäisen paineen (ICP)/aivoturvotuksen ilmaantuessa noudatetaan standardihoitotoimenpiteitä kallonsisäisen paineen kontrolloimiseksi; harkitaan neurokirurgista konsultaatiota.</li> </ul> <p>Jos sytokiinioireyhtymää ilmenee samanaikaisesti, annetaan lisäksi tosilitsumabihoitoa.<sup>e</sup></p> |

<sup>a</sup> ICANS-oireyhtymän vaikeusaste määritetään ASTCT ICANS Consensus Grading -asteikon mukaan.

<sup>b</sup> ICANS-oireyhtymän vaikeusaste määritetään vaikeimman tapahtuman perusteella (ICE-pistemäärä, tajunnan taso, epileptiset kohtaukset, motoriset löydökset, kohonnut kallonsisäinen paine/aivoturvotus), joka ei ole yhdistettävissä mihinkään muuhun syyhyn.

<sup>c</sup> Jos potilas reagoi ärsykkeisiin ja pystyy tekemään ICE-arvioinnin, arvioi seuraavat: Orientaatio (orientoituu vuoteen, kuukauteen, paikkakuntaan, sairaalaan = 4 pistettä); Nimeäminen (nimeää 3 esinettä, esim. osoittaa kelloa, kynää, nappia = 3 pistettä); Käskyjen noudattaminen (esim. "näytä minulle 2 sormea" tai "sulje silmäsi ja työnnä kielesi ulos" = 1 piste); Kirjoittaminen (kyky kirjoittaa kokonainen lause = 1 piste); ja Keskittymiskyky (laske alaspäin sadasta kymmenen vähentäen = 1 piste). Jos potilas ei reagoi ärsykkeisiin eikä pysty tekemään ICE-arviointia (vaikeusasteen 4 tasoinen ICANS-oireyhtymä) = 0 pistettä.

<sup>d</sup> Jos annos on viivästynyt, katso taulukosta 3 tiedot Ordspono-hoidon aloittamisesta uudelleen annoksen viivästymisen jälkeen.

<sup>e</sup> Tosilitsumabi 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin aikana (enintään 800 mg/annos).

<sup>f</sup> Antifungaalista estolääkitystä suositellaan potilaille, jotka saavat kortikosteroideja sytokiinioireyhtymän ja/tai neurologisen toksisuuden hoitoon, kliinisen tarpeen mukaan.

<sup>g</sup> Esimerkiksi metyyliprednisoloni 1000 mg/vrk laskimoon 3 vuorokauden ajan, jonka jälkeen hoito ajetaan nopeasti alas.

**Taulukko 6: Annosmuutokset muiden haittavaikutusten vuoksi**

| <b>Haittavaikutus</b>                               | <b>Vaikeusaste</b>                                     | <b>Ordspono-annoksen muuttaminen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infuusioon liittyvät reaktiot                       | Vaikeusaste 2                                          | Keskeytetään ja hoidetaan asianmukaisesti. Jatketaan infuusiota 50 %:n nopeudella ja lisätään nopeutta siedettävyyden mukaan.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                     | Vaikeusaste 3                                          | Keskeytetään ja hoidetaan normaalin kliinisen käytännön mukaisesti. Tapahtuman häviämisen jälkeen odotetaan 24 tuntia ja toistetaan annos (vähennetään 50 %:lla $\geq 2$ mg:n annosten osalta).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                     | Vaikeusaste 4                                          | Hoito lopetetaan pysyvästi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Infektiot                                           | Vaikeusasteet 1–4                                      | Ordspono-hoito keskeytetään potilailla, joilla on aktiivinen infektio, kunnes infektio häviää. <sup>a</sup><br>Vaikeusasteen 4 tasoisten haittavaikutuksen ilmaantuessa harkitse Ordspono-hoidon pysyvää lopettamista. <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Neurologinen toksisuus, poislukien ICANS-oireyhtymä | Vaikeusasteet 2 <sup>b</sup> ja 3                      | Ordspono-hoito keskeytetään, kunnes neurologisen toksisuuden oireet lievittyvät vaikeusasteen 1 tasoisiksi tai lähtötasolle. Annetaan tukihoidoa ja harkitaan neurologista arviointia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                     | Vaikeusaste 4                                          | Ordspono-hoito lopetetaan pysyvästi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Tuumorilyysioireyhtymä                              | Vaikeusasteet 3 ja 4                                   | Ordspono-hoito keskeytetään ja oireita hoidetaan kliinisen standardikäytännön mukaan.<br>Kun oireet ovat hävinneet täysin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enintään 0,5 mg:n annosten kohdalla hoito aloitetaan uudelleen 0,2 mg:sta (hoitajakso 1, päivä 1. Jos oireet eivät uusiudu, hoitoa jatketaan taulukon 2 annostusaikataulun mukaan.</li> <li>• Vähintään 2 mg:n annosten kohdalla hoitoa jatketaan viimeisen saatuun annokseen nähden 50-prosenttisella annoksella. Jos oireet eivät uusiudu, hoitoa jatketaan taulukon 2 annostusaikataulun mukaan jättämättä annoksia väliin.</li> <li>• Jos tuumorilyysioireyhtymä uusiutuu, sitä hoidetaan tämän taulukon ohjeiden mukaisesti.</li> </ul> Peräkkäisten annosten väliin on jätettävä vähintään 2 vuorokautta hoitajakson 1 loppuun saakka. |
| Neutropenia                                         | Absoluuttinen neutrofilimäärä alle $0,5 \times 10^9/l$ | Ordspono-hoito keskeytetään, kunnes absoluuttinen neutrofilimäärä on $0,5 \times 10^9/l$ tai suurempi. <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Trombosytopenia                                     | Verihiutaleiden määrä alle $50 \times 10^9/l$          | Ordspono-hoito keskeytetään, kunnes verihiutaleiden määrä on vähintään $50 \times 10^9/l$ . <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Muut haittavaikutukset                              | Muu vaikeusasteen 3 tasoinen haittavaikutus            | Ordspono-hoito keskeytetään, kunnes oireet häviävät täysin, lievittyvät vaikeusasteen 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Haittavaikutus                                                                                                                                                                                                                        | Vaikeusaste                                                                                                                 | Ordspono-annoksen muuttaminen                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                             | tasoisiksi tai lähtötasolle. Tämän jälkeen annostusta jatketaan.                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                       | Muu vaikeusasteen 4 tasoinen haittavaikutus                                                                                 | Hoito lopetetaan pysyvästi. Potilaat, joilla on ohimeneviä vaikeusasteen 4 tasoisia laboratorioarvojen poikkeavuuksia, voivat jatkaa hoitoa <sup>a</sup> , kun ne ovat lievittyneet vaikeusasteen 1 tasoisiksi tai lähtötasolle. |
| Haittavaikutusten vaikeusaste arvioitiin National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) -luokituksen version 4.03 perusteella tutkimuksessa 1333 ja version 5.0 perusteella tutkimuksessa 1625. |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                  |
| <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                          | Jos annos viivästyy, katso taulukosta 3 suositukset Ordspono-hoidon uudelleenaloittamisesta annoksen viivästymisen jälkeen. |                                                                                                                                                                                                                                  |
| <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                          | Neurologisen toksisuuden tyyppi on otettava huomioon ennen päätöksen tekemistä Ordspono-hoidon keskeyttämisestä.            |                                                                                                                                                                                                                                  |

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Annoksen muuttamista ei suositella iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Ordspono-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini >3–10 x viitealueen yläraja [ULN] ja mikä tahansa ASAT-arvo). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei voida antaa annossuosituksia (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Ordspono-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Ordspono annetaan vain laskimoon laimennuksen jälkeen.

- Ensimmäinen Ordspono-hoitojakso annetaan 4 tunnin pituisena infuusiona. Jos potilas sietää Ordspono-valmisteen hoitojakson 2 päivänä 1, infuusioaikaa voidaan lyhentää yhteen tuntiin kaikkien seuraavien annosten osalta. Katso taulukko 2.
- Ordspono annetaan laskimoinfuusiona erillisellä infuusioletkulla.
- Ordspono-valmistetta ei saa antaa laskimoon nopeasti paineella eikä boluksena.
- Katso esilääkitykset ja hoidon jälkeiset lääkitykset taulukosta 1.
- Katso taulukoista 4, 5 ja 6 hoito-ohjeet niiden annosten osalta, jotka eivät ole siedettyjä.

Ordspono on laimennettava aseptista tekniikkaa käyttäen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Ordspono-valmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. Letkujen yhteensopivat materiaalit on myös kuvattu kohdassa 6.6. On suositeltavaa käyttää 0,2 mikronin tai 5 mikronin polyeteerisulfonista (PES) valmistettua suodatinta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi. Jos (ihmisen) albumiiniliuosta käytetään kohdassa 6.6 esitetyissä tapauksissa, nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi täydellisen jäljitettävyyden varmistamiseksi.

##### Sytokiinioireyhtymä (CRS) ja infuusioon liittyvät reaktiot (IRR)

Ordspono voi aiheuttaa sytokiinioireyhtymän (CRS), joka voi olla vakava tai hengenvaarallinen (ks. kohta 4.8).

Sytokiinioireyhtymän kliinisiä merkkejä ja löydöksiä olivat muun muassa kuume, hypotensio, hypoksia, takykardia, vilunväristykset, hengenahdistus ja päänsärky. Sytokiinioireyhtymää esiintyi pääasiassa hoitojakson 1 aikana. Sytokiinioireyhtymäpotilailla on havaittu ohimenevää maksaentsyymiarvojen nousua. Ks. kohdista 4.2 ja 4.8 sytokiinioireyhtymän seurantaa ja hoitoa koskevat ohjeet.

Hoito aloitetaan asteittain nostettavan annostusaikataulun mukaisesti, esilääkitykset annetaan sytokiinioireyhtymän riskin pienentämiseksi ja potilasta seurataan mahdollisen sytokiinioireyhtymän varalta Ordspono-valmisteiden annon jälkeen. Asteittain nostettava annostusaikataulu ja esilääkitykset ovat käytössä sytokiinioireyhtymän riskin pienentämiseksi, ja niitä on käytettävä (ks. kohta 4.2).

##### *Sytokiinioireyhtymän seuranta ja hoito*

Potilasta on seurattava sytokiinioireyhtymän oireiden ja löydösten varalta Ordspono-hoidon annon aikana ja sen jälkeen, jotta sitä voidaan tarvittaessa hoitaa välittömästi. Potilaan on pysyttävä soveltuvan terveydenhuollon toimipaikan läheisyydessä vähintään 24 tunnin ajan kunkin annoksen jälkeen asteittain nostettavan Ordspono-annostuksen aikana ja ensimmäisen täyden annoksen jälkeen. Sytokiinioireyhtymän ensimmäisen löydöksen kohdalla potilas arvioidaan välittömästi sairaalahoidon tarpeen suhteen, potilasta hoidetaan taulukossa 4 annettujen ohjeiden mukaisesti ja annetaan tukihoitoa. Ordspono-hoito keskeytetään tai lopetetaan pysyvästi vaikeusasteesta riippuen. Potilasta neuvotaan hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos sytokiinioireyhtymän löydöksiä tai oireita ilmenee.

Potilas, jolla ilmenee sytokiinioireyhtymä (tai muita tajuntaa heikentäviä haittavaikutuksia), on arvioitava ja häntä on neuvottava olemaan ajamatta ja olemaan käyttämättä raskaita tai mahdollisesti vaarallisia koneita, kunnes oireet häviävät (ks. kohta 4.7).

Jotkin infuusioon liittyvien reaktioiden ilmentymät eivät välttämättä ole kliinisesti erotettavissa sytokiinioireyhtymän ilmenemismuodoista. Infuusioon liittyvän reaktion ilmetessä infuusionopeutta hidastetaan tai lopetetaan Ordspono-hoito pysyvästi reaktion vaikeusasteesta riippuen (ks. kohta 4.2).

##### Vakavat infektiot

Ordspono voi aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita (ks. kohta 4.8).

##### *Vakavien infektioiden seuranta ja hoito*

Potilasta on tarkkailtava infektion merkkien ja oireiden varalta ennen Ordspono-hoitoa ja sen aikana mahdollisten bakteeri- ja sieni-infektioiden sekä uusien tai uudelleenaktivoituvien virusinfektioiden varalta ja hoidettava asianmukaisesti. Ordspono-valmistetta ei saa antaa aktiivisen infektion yhteydessä. Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa Ordspono-valmisteen käyttöä potilaille, joilla on ollut toistuvia tai kroonisia infekcioita. Tarvittaessa on annettava profylaktisia mikrobilääkkeitä.

Kaikille potilaille suositellaan *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen (PJP) estohoitoa. Estohoitoa suositellaan potilaille, joilla on aiemmin ollut herpesvirusinfektioita ja sytomegalovirusinfektioita (CMV). Antiviraalista hoitoa suositellaan potilaille, joilla on positiivinen hepatiitti B:n pinta-antigeeni, hepatiitti B -ydinvasta-aine ja/tai mitattavissa oleva viruskuorma. Laskimoon annettavan immunoglobuliinin (IVIG) käyttöä on harkittava hoito-ohjeiden mukaisesti.

Kuumeista neutropeniaa on raportoitu Ordspono-hoidon aikana. Kuumeisen neutropenian ilmetessä potilas on arvioitava infektion osalta ja häntä on hoidettava antibiooteilla, nesteytyksellä ja muulla tukihoidolla paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

Ordspono-hoito on keskeytettävä tai Ordspono-hoidon pysyvää lopettamista on harkittava vaikeusasteesta riippuen (ks. kohta 4.2).

### Neurologinen toksisuus

Ordspono-hoidon jälkeen on ilmennyt neurologisia toksisuuksia kuten immuuniefektorisoluihin liittyvää neurotoksisuusoireyhtymää (ICANS), afasiaa ja enkefalopatiaa, jotka voivat olla vaikeasteisia.

#### *Neurologisten toksisuuksien seuranta ja hoito*

Potilasta on seurattava neurologisen toksisuuden löydösten ja oireiden varalta, hänet on arvioitava ja hänelle on annettava tukihoidoa. Ordspono-hoito on keskeytettävä tai lopetettava pysyvästi vaikeusasteesta riippuen (ks. kohta 4.2).

Potilasta on neuvottava hakeutumaan lääkärinhoitoon, jos neurologisen toksisuuden löydöksiä tai merkkejä ilmenee.

### Tuumorilyysioireyhtymä (TLS)

Tuumorilyysioireyhtymää on raportoitu odronekstamabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on korkea kasvainkuorma, nopeasti proliferoivia kasvaimia tai munuaisten vajaatoiminta, on suurempi tuumorilyysioireyhtymän riski. Potilailla, joilla on suurempi tuumorilyysioireyhtymän riski, on oltava riittävä nesteytys ja estolääkityksenä hyperurikemialääkitys (esim. allopurinoli tai rasburikaasi) ennen odronekstamabin antoa.

#### *Tuumorilyysioireyhtymän seuranta ja hoito*

Potilasta on seurattava tuumorilyysioireyhtymän löydösten ja oireiden varalta, mukaan lukien veren kemialliset parametrit, ja kaikkia poikkeavuuksia on hoidettava viipymättä.

### Pneumoniitti/interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)

Pneumoniittia/interstitiaalista keuhkosairautta, joka voi olla hengenvaarallinen tai johtaa kuolemaan, on raportoitu odronekstamabia saaneilla potilailla. Se on otettava huomioon, mikäli ilmenee hengitystieoireita ilman mitään niitä aiheuttavaa patogeeniä.

### Potilaskortti

Potilaskortissa kuvataan sytokiinioireyhtymän ja neurologisen toksisuuden, mukaan lukien ICANS-oireyhtymä, yleiset löydökset ja oireet ja annetaan ohjeet siitä, milloin potilaan on hakeuduttava välittömästi lääkäriin. Lääkkeen määräävän lääkärin on keskusteltava Ordspono-hoidon riskeistä potilaan kanssa. Potilaalle on annettava potilaskortti, ohjeistettava pitämään se aina mukana ja näyttämään se kaikille terveydenhuollon ammattilaisille.

### Rokottaminen

Eläviä taudinaiheuttajia ja/tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei pidä antaa samanaikaisesti Ordspono-valmisteen kanssa. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, jotka ovat äskettäin saaneet eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää polysorbaatti 80:tä, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Ordspono-hoidon aloittaminen aiheuttaa ohimenevää sytokiinimäärien nousua, joka voi vaimentaa CYP450-entsyymien toimintaa. Suurin riski on hoitajakson 1 aikana potilailla, jotka saavat samanaikaisesti CYP450:n substraatteja, erityisesti niiden valmisteiden osalta, joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. varfariini, siklosporiini tai teofylliini). Kun Ordspono-hoito aloitetaan potilaalle, jota hoidetaan CYP450:n substraateilla, joilla on kapea terapeuttinen indeksi, hoitopitoisuuksien seurantaa on harkittava.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Ordspono-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

#### Raskaus

Ordspono-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Odronekstamabilla ei ole tehty lisääntymis- tai kehitystoksisuustutkimuksia. Ihmisen immunoglobuliini G:n (IgG) tiedetään läpäisevän istukan, joten odronekstamabi voi mahdollisesti siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. Vaikutusmekanisminsa perusteella odronekstamabi voi aiheuttaa haittaa sikiölle, mukaan lukien B-solulymfosytopenia, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle (ks. kohta 5.1). Ordspono-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

#### Imetys

Ei ole olemassa tietoja odronekstamabin erittymisestä äidinmaitoon, vaikutuksia imetettävään lapseen tai vaikutuksista maidontuotantoon. Ihmisen IgG:n tiedetään erittyvän äidinmaitoon. Naisia on neuvottava olemaan imettämättä Ordspono-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen, koska imetettävälle lapselle voi aiheutua vakavia haittavaikutuksia.

#### Hedelmällisyys

Tietoja odronekstamabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden lisääntymiselimiin eikä hedelmällisyysparametreihin (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ordspono-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilas, jolla ilmenee sytokiinioireyhtymä (tai muita tajuntaa heikentäviä haittavaikutuksia), on arvioitava ja häntä on neuvottava olemaan ajamatta ja olemaan käyttämättä raskaita tai mahdollisesti vaarallisia koneita, kunnes oireet häviävät.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset olivat sytokiinioireyhtymä (54 %), neutropenia (41 %), kuume (39 %), anemia (38 %), trombosytopenia (27 %), ripuli (24 %) ja COVID-19 (22 %).

Yleisimmät vaikeat (NCI CTCAE -luokituksen vaikeusaste  $\geq 3$ ) haittavaikutukset olivat neutropenia (34 %), anemia (19 %), trombosytopenia (13 %), lymfopenia (12 %), keuhkokuume (10 %), leukopenia (9 %), COVID-19 (8 %), hypokalemia (6 %) ja hyperglykemia (5 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat sytokiinioireyhtymä (14 %), keuhkokuume (9 %), COVID-19 (9 %) ja kuume (6 %).

Haittavaikutusten vuoksi tapahtuneen Ordspono-infuusion keskeyttämisen esiintyvyys oli 16 %. Haittavaikutusten vuoksi tapahtuneen hoidon lopettamisen esiintyvyys oli 14 %. Yleisimmät haittavaikutukset, jotka johtivat hoidon lopettamiseen, olivat COVID-19 (2,4 %), keuhkokuume (1,3 %) ja enkefalopatia (0,8 %).

#### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Ellei toisin mainita, haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat kaikista syistä johtuvien haittatapahtumien esiintyvyyksiin, jotka on tunnistettu yhdistetyssä 372 potilaan turvallisuuspopulaatiossa, joka sai odronekstamabia ainoana lääkkeenä kahdessa avoimessa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1333 ja tutkimus 1625). Tässä populaatiossa oli 153 potilasta, joilla oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma ja 219 potilasta, joilla oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma. Mediaanialtistus odronekstamabille oli 20,4 viikkoa (vaihteluväli: 0,4–195,7 viikkoa) (ks. kohta 5.1).

Lääkkeen kehitysvaiheessa käytettiin kahta erilaista asteittain nostettavan annostuksen hoito-ohjelmaa. Asteittain nostettavan annostuksen hoito-ohjelmaa muutettiin sytokiinioireyhtymän riskin pienentämiseksi sen jälkeen, kun tutkimukseen oli otettu mukaan 175 potilasta (74:llä oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma ja 101:llä uusiutunut / hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma). Sytokiinioireyhtymää ja infuusioon liittyviä reaktioita koskevat tiedot on raportoitu 197 potilaasta (79:llä uusiutunut / hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma ja 118:lla uusiutunut / hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma), jotka saivat suositellun asteittain nostettavan annostuksen hoito-ohjelman.

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 7 MedDRA-elinjärjestelmäluokan (SOC) ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyyden luokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyden luokassa alenevassa esiintyvyyden järjestyksessä elinjärjestelmäluokan ja suositellun termin mukaan jaoteltuina.

**Taulukko 7: Haittavaikutukset Ordspono-hoitoa saaneilla potilailla**

| Elinjärjestelmäluokka Haittavaikutus | Kaikki vaikeusasteet | Vaikeusaste 3 tai 4 |
|--------------------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>Infektiot</b>                     |                      |                     |
| COVID-19-infektio <sup>a</sup>       | Hyvin yleinen        | Yleinen             |
| Keuhkokuume <sup>b</sup>             | Hyvin yleinen        | Hyvin yleinen       |
| Sytomegalovirusinfektio <sup>c</sup> | Hyvin yleinen        | Yleinen             |
| Ylähengitystieinfektio <sup>d</sup>  | Hyvin yleinen        | Melko harvinainen   |
| Virtsatieinfektio                    | Hyvin yleinen        | Yleinen             |
| Herpesvirusinfektio <sup>e</sup>     | Hyvin yleinen        | Yleinen             |
| Hengitystieinfektio <sup>f</sup>     | Yleinen              | Yleinen             |



|                                                                        |                   |                   |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Sieni-infektio <sup>g</sup>                                            | Yleinen           | Melko harvinainen |
| Sinuiitti                                                              | Yleinen           | Melko harvinainen |
| Sepsis <sup>h</sup>                                                    | Yleinen           | Yleinen           |
| Bakteremia                                                             | Yleinen           | Yleinen           |
| <b>Veri ja imukudos</b>                                                |                   |                   |
| Anemia                                                                 | Hyvin yleinen     | Hyvin yleinen     |
| Neutropenia                                                            | Hyvin yleinen     | Hyvin yleinen     |
| Trombosytopenia                                                        | Hyvin yleinen     | Hyvin yleinen     |
| Leukopenia                                                             | Hyvin yleinen     | Yleinen           |
| Lymfopenia                                                             | Hyvin yleinen     | Hyvin yleinen     |
| Kuumeinen neutropenia                                                  | Yleinen           | Yleinen           |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>                                              |                   |                   |
| Sytokiinioireyhtymä <sup>i</sup>                                       | Hyvin yleinen     | Yleinen           |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>                                   |                   |                   |
| Hypokalemia                                                            | Hyvin yleinen     | Yleinen           |
| Ruokahalun väheneminen                                                 | Hyvin yleinen     | Melko harvinainen |
| Hyperglykemia                                                          | Hyvin yleinen     | Yleinen           |
| Hyponatremia                                                           | Hyvin yleinen     | Yleinen           |
| Hypofosfatemia                                                         | Hyvin yleinen     | Yleinen           |
| Hypomagnesemia                                                         | Yleinen           | Ei raportoitu     |
| Hypoalbuminemia                                                        | Yleinen           | Melko harvinainen |
| Tuumorilyysioireyhtymä                                                 | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| <b>Psyykkiset häiriöt</b>                                              |                   |                   |
| Unettomuus                                                             | Hyvin yleinen     | Melko harvinainen |
| Henkisen tilan muutokset <sup>j</sup>                                  | Yleinen           | Yleinen           |
| <b>Hermosto</b>                                                        |                   |                   |
| Päänsärky                                                              | Hyvin yleinen     | Melko harvinainen |
| Perifeerinen neuropatia                                                | Yleinen           | Melko harvinainen |
| Afasia <sup>k</sup>                                                    | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| Neurotoksisuus                                                         | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä <sup>l</sup> | Melko harvinainen | Ei raportoitu     |
| <b>Sydän</b>                                                           |                   |                   |
| Takykardia                                                             | Yleinen           | Yleinen           |
| <b>Verisuonisto</b>                                                    |                   |                   |
| Hypotensio                                                             | Hyvin yleinen     | Yleinen           |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>                        |                   |                   |
| Yskä                                                                   | Hyvin yleinen     | Ei raportoitu     |
| Hengenahdistus                                                         | Hyvin yleinen     | Melko harvinainen |
| Interstitiaalinen keuhkosairaus                                        | Yleinen           | Yleinen           |

| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |               |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|
| Ripuli                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Hyvin yleinen | Yleinen           |
| Pahoinvointi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Hyvin yleinen | Melko harvinainen |
| Vatsakipu <sup>m</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Hyvin yleinen | Yleinen           |
| Ummetus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Hyvin yleinen | Ei raportoitu     |
| Oksentelu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Hyvin yleinen | Melko harvinainen |
| <b>Iho ja ihonalainen kudος</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |                   |
| Ihottuma <sup>n</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Hyvin yleinen | Yleinen           |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |                   |
| Tuki- ja liikuntaelimistön kipu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Hyvin yleinen | Yleinen           |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |                   |
| Kuume                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Hyvin yleinen | Yleinen           |
| Väsymys <sup>o</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Hyvin yleinen | Yleinen           |
| Edeema <sup>p</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Hyvin yleinen | Yleinen           |
| <b>Tutkimukset</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |               |                   |
| Suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Hyvin yleinen | Yleinen           |
| Suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Hyvin yleinen | Yleinen           |
| Suurentunut gamma-glutamyyliaminiotransferaasiarvo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Yleinen       | Yleinen           |
| Suurentunut veren bilirubiiniarvo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Yleinen       | Yleinen           |
| <b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |               |                   |
| Infuusioon liittyvä reaktio <sup>i</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Hyvin yleinen | Yleinen           |
| <p>Haittavaikutukset luokiteltiin National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) -luokituksen version 4.03 perusteella tutkimuksessa 1333 ja version 5.0 perusteella tutkimuksessa 1625. Sytokiinioireyhtymä luokiteltiin American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) konsensuskriteereillä (Lee et al., 2019).</p> <p><sup>a</sup> Sisältää COVID-19:n ja COVID-19-keuhkokuumeen.</p> <p><sup>b</sup> Sisältää bakteeri-, sieni- ja virusperäisen keuhkokuumeen, mukaan lukien CMV ja PJP.</p> <p><sup>c</sup> Sisältää CMV-infektioita, uudelleenaktivoitumiset ja viremia.</p> <p><sup>d</sup> Sisältää nasofaryngiitin, ylähengitystieinfektion ja virusperäisen ylähengitystieinfektion.</p> <p><sup>e</sup> Sisältää herpesvirusinfektion ja vyöruusun.</p> <p><sup>f</sup> Sisältää bakteeri- ja virusinfektioita.</p> <p><sup>g</sup> Sisältää systeemiset, limakalvojen ja ihon sieni-infektioita.</p> <p><sup>h</sup> Sisältää bakteeri-peräisen sepsiksen, pseudomonassepsiksen, sepsiksen ja septisen sokin.</p> <p><sup>i</sup> Sytokiinioireyhtymän ja infuusioon liittyvien reaktioiden tapahtumat raportoitiin tutkijan harkinnan mukaisesti ja niitä koskevat ohjeet perustuivat ilmaantumisaikaan infuusion aloitushetkestä lukien. Näiden tapahtumien tiedot on raportoitu potilailta, joita on hoidettu suosittelulla asteittain nostettavan annostuksen hoito-ohjelmalla (N=197).</p> <p><sup>j</sup> Sisältää psyykkisen tilan muutokset, kognitiivisen häiriön, enkefalopatian, uneliaisuuden, sekavuustilan, keskittymishäiriöt ja desorientaation.</p> <p><sup>k</sup> Sisältää afasian ja dysartrian.</p> <p><sup>l</sup> Immuuniefektorisoluihin liittyvän enkefalopatian (ICE) pisteytystä ei tehty systemaattisesti.</p> <p><sup>m</sup> Sisältää vatsan turvotuksen, epämiellyttävän tunteen vatsassa, vatsakivun, alavatsakivun ja ylävatsakivun.</p> <p><sup>n</sup> Sisältää dermatiitin, eryteeman, makulopapulaarisen ihottuman, kutisevan ihottuman ja toksisen ihoreaktion.</p> <p><sup>o</sup> Sisältää astenian, väsymyksen, huonovointisuuden ja uneliaisuuden.</p> |               |                   |

## Valittujen haittavaikutusten kuvaus

### *Sytokiinioireyhtymä (CRS)*

Potilailla, joilla oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma ja joita hoidettiin suositellulla asteittain nostettavan annostuksen hoito-ohjelmalla, sytokiinioireyhtymää esiintyi 58 %:lla, mukaan lukien vaikeusasteen 1 tasoinen sytokiinioireyhtymä (47 %), vaikeusasteen 2 tasoinen sytokiinioireyhtymä (10 %) ja vaikeusasteen 3 tasoinen sytokiinioireyhtymä (1,3 %). Toistuvaa sytokiinioireyhtymää esiintyi 32 %:lla potilaista, joilla oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma. Potilailla, joilla oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma ja joita hoidettiin suositellulla asteittain nostettavan annostuksen hoito-ohjelmalla, sytokiinioireyhtymää esiintyi 52 %:lla, mukaan lukien vaikeusasteen 1 tasoinen sytokiinioireyhtymä (35 %), vaikeusasteen 2 tasoinen sytokiinioireyhtymä (16 %) ja vaikeusasteen 3 tasoinen sytokiinioireyhtymä (0,8 %). Toistuvaa sytokiinioireyhtymää esiintyi 20 %:lla potilaista, joilla oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma.

Potilailla, joilla oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma tai diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (yhdistetty aineisto) ja joita hoidettiin suositellulla asteittain nostettavan annostuksen hoito-ohjelmalla, 24 %:lla esiintyi sytokiinioireyhtymää hoitojakson 1 päivän 1 tai 2 jälkeen, 29 %:lla hoitojakson 1 päivän 8 tai 9 jälkeen ja 26 %:lla hoitojakson 1 päivän 15 tai 16 jälkeen. Hoitojaksosta 2 lähtien 22 %:lla potilaista esiintyi sytokiinioireyhtymää. Hoitojaksosta 3 lähtien 4,6 %:lla potilaista esiintyi sytokiinioireyhtymää. Ordspono-valmisteiden annostuksen jatkamisen jälkeen sytokiinioireyhtymän esiintyvyys ja vaikeusaste vähenivät.

Niistä potilaista, joilla esiintyi sytokiinioireyhtymää, 96 %:lla oli ensimmäinen sytokiinioireyhtymän tapahtuma asteittain nostettavan annostuksen aikana tai ensimmäisen 80 mg:n annoksen yhteydessä uusiutuneen / hoitoon reagoimattoman follikulaarisen lymfooman kohdalla tai toisen 160 mg:n annoksen yhteydessä uusiutuneen / hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman kohdalla. 3,7 %:lla oli ensimmäinen sytokiinioireyhtymän tapahtuma toisen 80 mg:n annoksen jälkeen uusiutuneen / hoitoon reagoimattoman follikulaarisen lymfooman kohdalla tai 160 mg:n annoksen jälkeen uusiutuneen / hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman kohdalla.

Sytokiinioireyhtymän alkamiseen kulunut mediaaniaika infuusion päättymisestä kaikilla annoksilla suositellulla asteittain nostettavan annostuksen hoito-ohjelmalla hoidetussa yhdistelmähoitoryhmässä oli 19,8 tuntia (vaihteluväli: -3,4 tuntia – 9 vuorokautta). Sytokiinioireyhtymän alkamiseen kulunut mediaaniaika hoitojakson 1, päivänä 1 tai päivänä 2 annetun infuusion päättymisestä oli 6 tuntia (vaihteluväli: -2,4 tuntia – 4 vuorokautta), hoitojakson 1, päivänä 8 tai päivänä 9 annetusta infuusiosta 22 tuntia (vaihteluväli: 3,7 tuntia – 5 vuorokautta) ja hoitojakson 1 päivänä 15 tai päivänä 16 annetusta infuusiosta 22 tuntia (vaihteluväli: -3,4 tuntia – 9 vuorokautta). Ohimeneviä kohonneita maksaentsyymiarvoja (ALAT tai ASAT > 3 x ULN) ilmeni samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa 6,5 %:lla potilaista, joilla oli sytokiinioireyhtymä. Yksi potilas (0,5 %) keskeytti hoidon sytokiinioireyhtymän takia.

99 % sytokiinioireyhtymän tapahtumista hävisi, ja sytokiinioireyhtymän mediaanikesto oli 2 päivää (vaihteluväli: 1–10 vuorokautta).

24 % potilaista, joita hoidettiin suositellulla asteittain nostettavan annostuksen hoito-ohjelmalla, sai tosilitsumabia, 26 % sai kortikosteroideja ja 13 % sai sekä tosilitsumabia että kortikosteroideja sytokiinioireyhtymän hoitoon.

Suosittelulla asteittain nostettavan annostuksen hoito-ohjelmalla hoidetuista potilaista 14 %:lla esiintyi sytokiinioireyhtymästä johtuvia sairaalahoidoja, ja sairaalahoidon mediaanikesto oli 2,0 vuorokautta (vaihteluväli 1,0–9,0 vuorokautta).

## *Vakavat infektiot*

Niistä 153 potilaasta, joilla oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma ja jotka saivat Ordspono-hoitoa, vakavia infektiota esiintyi 44 %:lla, vaikeusasteen 3 taseisia infektiota 27 %:lla ja vaikeusasteen 4 taseisia infektiota 2,6 %:lla potilaista. Infektiota, jotka johtivat kuolemaan 90 vuorokauden sisällä viimeisestä annoksesta, esiintyi 8 %:lla (13/153) potilaista, ja näistä infektiosta 62 % (8/13) johtui COVID-19-infektiosta. Yleisimmät vaikeusasteen 3 taseiset tai sitä vaikeammat vakavat infektiot olivat COVID-19 (9 %), keuhkokuume (8 %), COVID-19-keuhkokuume (7 %), sytomegalovirusinfektio (3,3 %), virtsatieinfektio (2,6 %), sepsis (2,6 %) ja sytomegalovirusinfektion uudelleenaktivoituminen (2,0 %).

Niistä 219 potilaasta, joilla oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma ja jotka saivat Ordspono-hoitoa, vakavia infektiota esiintyi 33 %:lla, vaikeusasteen 3 taseisia infektiota 20 %:lla ja vaikeusasteen 4 taseisia infektiota 0,9 %:lla potilaista. Infektiota, jotka johtivat kuolemaan 90 vuorokauden sisällä viimeisestä annoksesta, esiintyi 9 %:lla (19/219) potilaista, ja näistä infektiosta 42 % (8/19) johtui COVID-19-infektiosta. Yleisimmät vaikeusasteen 3 taseiset tai sitä vaikeammat vakavat infektiot olivat keuhkokuume (10 %), COVID-19 (6 %), *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume (3,7 %), sepsis (3,2 %) ja COVID-19-keuhkokuume (2,7 %).

## *Neurologinen toksisuus*

Ordspono-valmistetta saaneilla 372 potilaalla, joilla oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma tai uusiutunut / hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, yleisimmät minkä tahansa vaikeusasteen taseiset neurologiset toksisuudet olivat päänsärky (13 %), heitehuimaus (8 %), ahdistuneisuus (4,3 %), sekavuustila (3,5 %) ja enkefalopatia (3 %). Vaikeusasteen 3 tai 4 neurologisia haittavaikutuksia esiintyi 7 % potilaista. ICANS-oireyhtymää (vaikeusaste 2) raportoitiin yhdellä potilaalla (0,3 %).

## *Tuumorilyysioireyhtymä*

Ordspono-valmistetta saaneilla 372 potilaalla, joilla oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma tai uusiutunut / hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, tuumorilyysioireyhtymää raportoitiin 0,5 %:lla potilaista (N=2). Molemmat tapahtumat olivat vaikeusasteen 3 taseisia. Tuumorilyysioireyhtymä alkoi näissä tapahtumissa päivänä 2 ja päivänä 7, ja molemmat tapahtumat hävisivät 2 vuorokauden kuluessa.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yli kaksi kertaa suositellun annoksen taseista yliannostusta on raportoitu Ordspono-hoitoa saaneilla potilailla. Joillekin näistä potilaista tuli Ordspono-valmisteen tunnettujen riskien mukaisia oireita (ks. kohta 4.8.). Yliannostuksen yhteydessä potilasta on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten löydösten tai oireiden varalta ja on aloitettava asianmukainen oireenmukainen hoito.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet; muut monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekongjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FX34

## Vaikutusmekanismi

Odronekstamabi on ihmisen IgG4-pohjainen bispesifinen vasta-aine. Se sitoutuu CD20:ään, joka on B-solujen pinta-antigeeni, jota esiintyy normaaleissa ja pahanlaatuisissa B-soluissa, sekä CD3:een, joka on T-solureseptorikompleksiin liittyvä T-soluantigeeni. Odronekstamabin molempien haarojen samanaikainen sitoutuminen johtaa T-solun ja CD20:tä ekspressoivan solun välisen synapsin muodostumiseen. Tämä johtaa T-solujen aktivoitumiseen ja polyklonaalisen sytotoksisen T-soluvasteen muodostumiseen, mikä johtaa kohdesolujen, kuten pahanlaatuisten B-solujen, uudelleenohjattuun hajoamiseen.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

### *Verenkierrossa olevien B-solujen määrä*

Suosittelujen odronekstamabiannosten antamisen jälkeen potilailla, joilla oli lähtötilanteessa havaittavia B-soluja, verenkierrassa olevien B-solujen mediaanimäärä laski havaitsemisrajan alapuoliselle tasolle (<1 solua/mikrolitra) viikkoon 4 mennessä (hoitojakson 2 päivä 1, ensimmäisen 80 mg:n annoksen jälkeen uusiutuneen / hoitoon reagoimattoman follikulaarisen lymfooman kohdalla tai 160 mg:n annos uusiutuneen / hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman kohdalla). B-solukato säilyi, kun potilaat jatkoivat hoitoa.

### *Sytokiinien pitoisuudet*

Seerumin sytokiinien (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  ja IFN- $\gamma$ ) pitoisuudet mitattiin. Verenkierrassa olevien sytokiinien ohimenevää nousua havaittiin annostason ollessa 0,2 mg tai enemmän. Kun odronekstamabia annettiin suositellun asteittain nostettavan annostuksen hoito-ohjelman jälkeen, systeemisten sytokiinipitoisuuksien korkein nousu havaittiin 24 tunnin sisällä kunkin hoitojakson 1 laskimoinfuusion jälkeen, tyypillisesti ensimmäisten kahden viikon aikana. Kohonneet sytokiinipitoisuudet palautuivat yleensä lähtötasolle ennen seuraavaa infuusiota asteittain nostettavan annostelujakson aikana (hoitojakso 1). Seuraavien annosten jälkeen havaittiin vähäisessä määrin sytokiinien vapautumista.

## Immunogeenisuus

Tutkimuksissa 1625 ja 1333 havaittiin hoidon aikana odronekstamabivasta-aineita 1,5 %:lla (6/400) potilaista. Neutraloivia vasta-aineita ei havaittu. Näyttöä lääkevasta-aineiden vaikutuksesta farmakokinetiikkaan tai turvallisuuteen ei todettu, mutta tiedot ovat edelleen rajallisia.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### *Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma*

Ordspono-valmisteen tehoa arvioitiin 128 potilaalla, joilla oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma (vuoden 2017 WHO-luokituksen perusteella) avoimessa satunnaistamattomassa monikeskustutkimuksessa, jossa oli useampi potilasryhmä: tutkimus 1625. Tutkimukseen osallistui aikuispotilaita, joilla oli histologisesti vahvistettu vaikeusasteen 1–3a follikulaarinen lymfooma ja joiden tauti uusiutui tai muuttui hoitoon reagoimattomaksi vähintään kahden aiemman systeemisen hoitolinjan jälkeen, mukaan lukien CD20-vasta-aine ja alkyloiva aine. Tähän tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli riittävä luuytimen ja elinten toiminta. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli keskushermoston tautipesäkkeitä tai aiempi allogeeninen kantasolusiirto.

Hoitojakson 1 asteittain nostettavan annostuksen jälkeen potilaita hoidettiin Ordspono-valmisteella 80 mg viikoittain hoitojakson 4 loppuun asti, minkä jälkeen 160 mg kahden viikon välein taudin etenemiseen tai kohtuuttomaan toksisuuteen asti. Potilaat, joilla säilyi täydellinen vaste 9 kuukautta, vaihtoivat ylläpitoannostuksesta 160 mg kahden viikon välein annostukseen 160 mg neljän viikon välein.

Tutkimuksessa 1625 olleiden 128 uusiutunutta / hoitoon reagoimatonta follikulaarista lymfoomaa sairastavan potilaan mediaani-ikä oli 61 vuotta (vaihteluväli: 22–84). 38 % heistä oli vähintään 65-vuotiaita, 53 % oli miehiä, 62 % oli valkoihoisia, 27 % oli aasialaisia, 51 %:lla oli Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) -toimintakykyluokka 0 ja 48 %:lla ECOG PS -toimintakykyluokka 1. Aiempien hoitojen mediaanimäärä oli 3 (vaihteluväli 2–13). 72 %:lla potilaista oli tauti, joka ei ollut reagoinut viimeisimpään hoitolinjaan, 74 % ei ollut reagoinut CD20-vasta-aineelle aikaisemmassa hoitolinjassa ja 42 % oli kaksoisreagoimattomia (CD20-vasta-aineille ja alkyloiville aineille) kaikissa hoitolinjoissa. 14 prosenttia potilaista oli saanut aiemmin PI3K:n estäjää ja 13 % oli saanut aiemmin lenalidomidia yhdessä rituksimabin kanssa. 26 %:lla oli Follicular Lymphoma International Prognostic Index (follikulaarisen lymfooman kansainvälinen ennusteindeksi, FLIPI)-indeksin pistemäärä 2 (keskitaso) ja 58 %:lla FLIPI-pistemäärä oli 3–5 (korkea). 14 %:lla oli suurikokoisia tautipesäkkeitä, 49 %:lla oli ilmennyt taudin eteneminen 24 kuukauden sisällä (POD24) ja 30 %:lle oli tehty aiemmin hematopoieettinen kantasolusiirto (HSCT).

Teho määritettiin ensisijaisen tehon päätetapahtuman eli objektiivisen vasteprosentin (ORR) ja toissijaisen päätetapahtuman eli vasteen keston (DOR) perusteella riippumattoman keskitetyn arviointitoimikunnan (IRC) arvioimana. Arvioinnissa käytettiin vuoden 2014 Lugano-kriteerejä (ks. taulukko 8).

**Taulukko 8: Tehoa koskevat tulokset uusiutunutta / hoitoon reagoimatonta follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla tutkimuksessa 1625**

| <b>Tehon päätetapahtumat</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Ordspono<br/>(N=128)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Objektiivinen vasteprosentti (ORR),<br/>% (n)<br/>(95 %-n luottamusväli)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 80 % (103)<br>(73, 87)      |
| Täydellisen vaste (CR), % (n)<br>(95 %-n luottamusväli)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 73 % (94)<br>(65, 81)       |
| Osittainen vaste (PR), % (n)<br>(95 %-n luottamusväli)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 7 % (9)<br>(3,3; 13)        |
| <b>Vasteen kesto (DOR)<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | N=103                       |
| Potilaat, joilla on tapahtuma, % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 42 % (43)                   |
| Mediaani, kuukautta (95 %-n luottamusväli)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 23 (18, EA)                 |
| <b>Täydellisen vasteen kesto (DOCR)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N=94                        |
| Potilaat, joilla on tapahtuma, % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 38 % (36)                   |
| Mediaani, kuukautta (95 %-n luottamusväli)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 25<br>(20, EA)              |
| CI = luottamusväli; EA = ei arvioitavissa.<br><sup>a</sup> Vasteen keston määritelmä on aika, joka kuluu dokumentoidun osittaisen tai täydellisen vasteen ensimmäisestä esiintymisestä lukien siihen saakka, kunnes potilaalla ilmenee jokin tapahtuma (dokumentoitu taudin eteneminen tai kuolema, joka johtuu mistä tahansa syystä, sen mukaan, kumpi tapahtuu ensin).<br><sup>b</sup> Täydellisen vasteen keston määritelmä on aika, joka kuluu dokumentoidun täydellisen vasteen ensimmäisestä esiintymisestä lukien siihen saakka, kunnes potilaalla ilmenee jokin tapahtuma (dokumentoitu taudin eteneminen tai kuolema, joka johtuu mistä tahansa syystä, sen mukaan, kumpi tapahtuu ensin). |                             |

Ensimmäinen vasteen arviointi tehtiin 12 viikon kohdalla. Mediaaniaika ensimmäiseen vasteeseen oli 2,7 kuukautta (vaihteluväli: 1,8–7,9 kuukautta) ja mediaaniaika ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen oli 2,7 kuukautta (vaihteluväli: 2,3–7,9 kuukautta).

Vasteen keston seurannan mediaani oli 17,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 14,8; 29 kuukautta).

#### *Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma*

Ordspono-valmisteen tehoa arvioitiin 187 potilaalla, joilla oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (vuoden 2017 WHO-luokituksen perusteella) kahdessa avoimessa satunnaistamattomassa monikeskustutkimuksessa, joissa oli useampi potilasryhmä: tutkimus 1625 (n=127) ja tutkimus 1333 (n=60). Molemmista tutkimuksissa oli aikuispotilaita, joilla oli uusiutunut / hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma vähintään kahden aiemman systeemisen hoitolinjan jälkeen, mukaan lukien CD20-vasta-aine ja alkyloiva aine. Tutkimukseen 1333 osallistui potilaita, joiden tauti eteni CAR-T-hoidon jälkeen. Molemmista tutkimuksissa oli potilaita, joilla oli riittävä luuytimen ja elinten toiminta. Molemmista tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli keskushermoston tautipesäkkeitä tai aiempi allogeeninen kantasolusiirto.

Hoitojakson 1 asteittain nostettavan annostuksen jälkeen potilaita hoidettiin Ordspono-valmisteella annoksella 160 mg viikoittain hoitojakson 4 loppuun asti, minkä jälkeen heitä hoidettiin Ordspono-valmisteella annoksella 320 mg kahden viikon välein taudin etenemiseen tai kohtuuttomaan toksisuuteen asti. Potilaat, joilla säilyi täydellinen vaste 9 kuukautta, vaihtoivat ylläpitoannostuksesta 320 mg kahden viikon välein annostukseen 320 mg neljän viikon välein.

#### *Tutkimus 1625: uusiutunut / hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, ei aiempaa CAR-T-hoitoa*

Tutkimuksessa 1625 mukana olleiden 127 uusiutunutta / hoitoon reagoimatonta diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavan potilaan mediaani-ikä oli 67 vuotta (vaihteluväli: 24–88). 57 % heistä oli vähintään 65-vuotiaita, 60 % oli miehiä, 48 % oli valkoihoisia, 42 % oli aasialaisia, 32 %:lla oli ECOG PS -toimintakykyluokka 0 ja 68 %:lla ECOG PS -toimintakykyluokka 1. Aiempien hoitojen mediaanimäärä oli 2 (vaihteluväli: 2–8). Diagnoosina oli tuore diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma 76 %:lla potilaista, indolentista lymfoomasta diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi muuntunut lymfooma 19 %:lla ja Richterin muunnos 6 %:lla potilaista. Näistä potilaista 87 %:lla oli sairaus, joka ei ollut reagoinut viimeisimpään hoitolinjaan, 55 %:lla oli primaaristi hoitoon reagoimaton tauti, 91 %:lla oli diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma NOS, 9 %:lla oli korkea-asteinen B-solulymfooma, jossa oli kaksois- tai kolmoisosumatyypinen geenin uudelleenjärjestymä (MYC, jossa oli BCL2:n ja/tai BCL6:n uudelleenjärjestymä). 56 %:lla International Prognostic Index (IPI) -ennusteindeksin pistemäärä oli 3 (korkea keskitaso) – 5 (korkea) ja 44 %:lla oli aktivoitunut B-solujen kaltainen (ABC) diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma / ei-germinaalisen keskuksen B-solujen kaltainen (ei-GCB) diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma. 78 % ei ollut reagoinut CD20-vasta-aineeseen aikaisemmassa hoitolinjassa, 65 % oli kaksoisreagoimattomia (CD20-vasta-aineeseen ja alkyloiviin aineisiin) missä tahansa hoitolinjassa ja 17 %:lle oli aiemmin tehty hematopoieettinen kantasolusiirto.

Teho määritettiin ensisijaisen tehon päätetapahtuman eli objektiivisen vasteprosentin (ORR) ja toissijaisen päätetapahtuman eli vasteen keston (DOR) perusteella riippumattoman keskitetyn arviointitoimikunnan (IRC) arvioimana. Arvioinnissa käytettiin vuoden 2014 Lugano-kriteerejä (ks. taulukko 9).

#### **Taulukko 9: Tehoa koskevat tulokset uusiutunutta / hoitoon reagoimatonta diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavilla potilailla tutkimuksessa 1625**

| <b>Tehon päätetapahtumat</b>                                                    | <b>Ordspono<br/>(N=127)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Objektiivinen vasteprosentti (ORR),<br/>% (n)<br/>(95 %:n luottamusväli)</b> | 52 % (66)<br>(43, 61)       |
| Täydellinen vaste (CR), % (n)<br>(95 %:n luottamusväli)                         | 31 % (40)<br>(24, 40)       |
| Osittainen vaste (PR), % (n)                                                    | 20 % (26)                   |

| <b>Tehon päätetapahtumat</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Ordspono<br/>(N=127)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| (95 %:n luottamusväli)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | (14, 29)                    |
| <b>Vasteen kesto (DOR)<sup>d</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | N=66                        |
| Potilaat, joilla on tapahtuma, % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 61 % (40)                   |
| Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 11 (5, 25)                  |
| <b>Täydellisen vasteen kesto (DOCR)<sup>e</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | N=40                        |
| Potilaat, joilla on tapahtuma, % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 50 % (20)                   |
| Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 18 (10, EA)                 |
| CI = luottamusväli; K-M = Kaplan-Meier; EA = ei arvioitavissa.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                             |
| <sup>a</sup> Vasteen keston määritelmä on aika, joka kuluu dokumentoidun osittaisen tai täydellisen vasteen ensimmäisestä esiintymisestä lukien siihen saakka, kunnes potilaalla ilmenee jokin tapahtuma (dokumentoitu taudin eteneminen tai kuolema, joka johtuu mistä tahansa syystä, sen mukaan, kumpi tapahtuu ensin).<br><sup>b</sup> Täydellisen vasteen keston määritelmä on aika, joka kuluu dokumentoidun täydellisen vasteen ensimmäisestä esiintymisestä lukien siihen saakka, kunnes potilaalla ilmenee jokin tapahtuma (dokumentoitu taudin eteneminen tai kuolema, joka johtuu mistä tahansa syystä, sen mukaan, kumpi tapahtuu ensin). |                             |

Ensimmäinen vasteen arviointi tehtiin 12 viikon kohdalla. Mediaaniaika ensimmäiseen vasteeseen oli 2,6 kuukautta (vaihteluväli: 0,8–6,4 kuukautta) ja mediaaniaika ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen oli 2,6 kuukautta (vaihteluväli: 1,4–8,1 kuukautta).

Vasteen keston seurannan mediaani oli 30 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 14,7; 32,2 kuukautta).

#### Tutkimus 1333: uusiutunut / hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma CAR-T-hoidon jälkeen

Tutkimuksessa 1333 60 CAR-T-hoitoon reagoimattoman uusiutunutta / hoitoon reagoimatonta diffuusua suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavan potilaan mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli: 27–82). 45 % heistä oli vähintään 65-vuotiaita, 65 % oli miehiä, 77 % oli valkoihoisia, 3,3 % oli mustaihoisia ja 8 % oli aasialaisia. 23 %:lla ECOG PS -toimintakykyluokka oli 0 ja 77 %:lla ECOG PS -toimintakykyluokka oli 1. Systeemisten aiempien hoitojen mediaanimäärä oli 3 (vaihteluväli: 2–9), ja 72 % potilaista ei ollut reagoinut CAR-T-hoitoon minkä tahansa hoitolinjan osalta.

Teho määritettiin ensisijaisen tehon päätetapahtuman eli objektiivisen vasteprosentin (ORR) ja toissijaisen päätetapahtuman eli vasteen keston (DOR) perusteella riippumattoman keskitetyn arviointitoimikunnan (IRC) arvioimana. Arvioinnissa käytettiin vuoden 2014 Lugano-kriteerejä (ks. taulukko 10).

#### **Taulukko 10: Tehoa koskevat tulokset uusiutunutta / hoitoon reagoimatonta diffuusua suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavilla potilailla tutkimuksessa 1333**

| <b>Tehon päätetapahtumat</b>                                               | <b>Ordspono<br/>(N=60)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Objektiivinen vasteprosentti (ORR) % (n)<br/>(95 %:n luottamusväli)</b> | 48 % (29)<br>(35, 62)      |
| Täydellinen vaste (CR), % (n)<br>(95 %:n luottamusväli)                    | 32 % (19)<br>(20, 45)      |
| Osittainen vaste (PR), % (n)<br>(95 %:n luottamusväli)                     | 17 % (10)<br>(8, 29)       |
| <b>Vasteen kesto (DOR)<sup>a</sup></b>                                     | N=29                       |
| Potilaat, joilla on tapahtuma, % (n)                                       | 38 % (11)                  |
| Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)                                 | 15 (3, EA)                 |



CI = luottamusväli; K-M = Kaplan-Meier; EA = ei arvioitavissa.

<sup>a</sup> Vasteen keston määritelmä on aika, joka kuluu dokumentoidun osittaisen tai täydellisen vasteen ensimmäisestä esiintymisestä lukien siihen saakka, kunnes potilaalla ilmenee jokin tapahtuma (dokumentoitu taudin eteneminen tai kuolema, joka johtuu mistä tahansa syystä, sen mukaan, kumpi tapahtuu ensin).

Vasteen keston seurannan mediaani oli 15 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 4,3; 16,3 kuukautta).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Orspono-valmisteen käytöstä kypsien B-solumaligniteettien hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

### Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhtenveto päivitetään.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Odronekstamabin farmakokinetiikka määritettiin B-soluista non-Hodgkin-lymfoomaa (NHL) sairastavilla potilailla, annosalueella 0,03–320 mg annetun laskimoinfuusion jälkeen. Asteittaisen annostuksen nostamisen jakson aikana odronekstamabin kertymä riippuu pitoisuudesta ja ajasta. Annostasojen kasvaessa hoidon jatkuessa  $\geq 80$  mg:aan, odronekstamabin farmakokineettinen profiili muuttuu lineaariseksi ja annossuhteiseksi vakaassa tilassa. Alitustusparametrit  $\geq 80$  mg:n pitoisuuksilla olivat suhteessa annokseen (ks. taulukko 11). Farmakokinetiikka oli samanlainen arvioituissa eri B-NHL-potilaspopulaatioissa.

**Taulukko 11: Suositellun odronekstamabin annoksen ennustetut alitustusparametrit**

|                                                           | $C_{\max}$ (mg/l) <sup>a</sup>                                                                           | $C_{\min}$ (mg/l) <sup>a</sup> | AUC $\tau$ (mg*vrk/l) <sup>a,b</sup> |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Follikulaarinen lymfooma</b>                           |                                                                                                          |                                |                                      |
| 80 mg viikossa<br>(Viikko 12, hoitajakso 4,<br>päivä 15)  | 44,7 (18,4; 71,4)                                                                                        | 28,8 (8,55; 47,9)              | 238 (88,1; 389)                      |
| 160 mg 2 viikon välein (vakaa<br>tila, viikot 24–26)      | 67,9 (29,8; 105)                                                                                         | 32,6 (6,95; 55,6)              | 600 (216, 954)                       |
| <b>Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma</b>              |                                                                                                          |                                |                                      |
| 160 mg viikossa<br>(Viikko 12, hoitajakso 4,<br>päivä 15) | 98,2 (49,2; 151)                                                                                         | 66,9 (27,6; 103)               | 544 (254, 825)                       |
| 320 mg 2 viikon välein (vakaa<br>tila, viikot 24–26)      | 147 (82,2; 223)                                                                                          | 77,9 (35,2; 126)               | 1 380 (672, 2 090)                   |
| <sup>a</sup>                                              | Arvot ovat mediaani ja 5. ja 95. persentiilit simulaatiosta, jossa oli 507 tutkittavaa, joilla on B-NHL. |                                |                                      |
| <sup>b</sup>                                              | Määritetyn annosvälin AUC $\tau$ -pitoisuus.                                                             |                                |                                      |

### Jakautuminen

Odronekstamabin arvioitu jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (CV%) vakaassa tilassa ( $V_{dss}$ ) on 9,34 l (CV% 48,5).

### Biotransformaatio

Odronekstamabin odotetaan metaboloituvan pieniksi peptideiksi katabolisten reittien kautta.

## Eliminaatio

Odronekstamabin eliminaatio välittyy kahden rinnakkaisen prosessin kautta: lineaarinen, ei-saturoituva katabolinen prosessi ja epälineaarinen, saturoituva kohdevälitteinen reitti, ja sen puhdistuma on suurempi pienillä annoksilla.

Viimeisen 160 mg kerran kahdessa viikossa -hoito-ohjelman annoksen antamisen jälkeen vakaassa tilassa aika alimman määritysrajan saavuttamiseen (LLOQ, 0,00313 mg/l) oli 19 viikkoa ja aika 1 %:n saavuttamiseen kahden viikon välein annettavan 160 mg:n annoksen mediaaniarvoisesta  $C_{\max}$  -pitoisuudesta oli 12 viikkoa.

Viimeisen 320 mg kerran kahdessa viikossa -hoito-ohjelman annoksen antamisen jälkeen vakaassa tilassa aika alimman määritysrajan saavuttamiseen (LLOQ, 0,00313 mg/l) oli 24 viikkoa ja aika 1 %:n saavuttamiseen kahden viikon välein annettavan 320 mg:n annoksen mediaaniarvoisesta  $C_{\max}$  -pitoisuudesta oli 16 viikkoa.

## Erityisryhmät

Kliinisesti merkittäviä eroja odronekstamabialtistuksessa ei havaittu iän (22–89 vuotta, N=507), sukupuolen, etnisyyden [valkoihoinen (N=316), aasialainen (N=129) mustaihoinen (N=7)], painon, munuaisten vajaatoiminnan eikä lievän tai kohtalaisen maksan vajaatoiminnan perusteella.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Odronekstamabin populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että kreatiniinipuhdistuma (CrCL) ei vaikuta odronekstamabin farmakokinetiikkaan. Kliinisesti merkittäviä eroja odronekstamabialtistuksessa ei havaittu potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia ja joilla oli lievä (N=178; kreatiniinipuhdistuma  $\geq 60$ ,  $< 90$  ml/min), kohtalainen (N=110; kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30$ ,  $< 60$  ml/min) ja vaikea (N=4; kreatiniinipuhdistuma  $\geq 15$ ,  $< 30$  ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

### *Maksan vajaatoiminta*

Odronekstamabialtistuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta ja joilla oli lievä (N=78; kokonaisbilirubiini  $> \text{ULN} - 1,5 \times \text{ULN}$  tai ASAT-arvo  $> \text{ULN}$ ) ja kohtalainen (N=5; kokonaisbilirubiini  $> 1,5-3 \times \text{ULN}$  ja mikä tahansa ASAT-arvo) maksan vajaatoiminta. Vaikean (kokonaisbilirubiini  $> 3-10 \times \text{ULN}$  ja mikä tahansa ASAT-arvo) maksan vajaatoiminnan vaikutuksia odronekstamabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Odronekstamabilla ei ole tehty karsinogeenisuus- tai genotoksisuustutkimuksia.

Spesifisiä tutkimuksia, joissa arvioidaan odronekstamabin mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, ei ole tehty. Haittavaikutuksia urosten tai naaraiden lisääntymiselimiin ei ole havaittu eikä myöskään vaikutuksia siemennesteanalyysin tuloksiin tai kuukautiskiertoon 16 viikon pituisessa toistuvan altistuksen toksikologiatutkimuksessa jaavanmakakiapinoilla.

Odronekstamabilla ei ole tehty kehitystoksisuustutkimuksia eläimillä. Vaikutusmekanisminsa perusteella odronekstamabi voi aiheuttaa sikiön B-solujen lymfositopeniaa, joka voi olla haitallista sikiölle, ja ohimenevää sytokiinioireyhtymää, joka voi olla haitallista raskauden etenemisen kannalta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

L-histidiini  
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti  
Sakkaroosi  
Polysorbaatti 80 (E433)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### 6.3 Kestoaika

#### Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

#### Laimennettu liuos

Laimennetun Ordspono-infuusioliuoksen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili seuraavasti:

- jääkaapissa (2–8°C) kaikkien annosten osalta enintään 24 tunnin ajan.
- huoneenlämpötilassa (20–25°C) enintään 6 tunnin ajan 0,2 mg:n annoksen osalta, joka annetaan (ihmisen) albumiinin kanssa.
- huoneenlämpötilassa (20–25°C) enintään 12 tunnin ajan vähintään 0,5 mg:n annoksen osalta.

Hävitä laimennettu infuusioliuos, jos säilytysaika ylittää nämä rajat.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8°C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

#### 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten 2 ml:n kirkkaassa tyyppin I lasisessa injektiopullossa, jossa on harmaa päällysteinen klorobutyyliulppa ja alumiinisineti, jossa on tummansininen repäisy painike. Injektiopullo sisältää 2 mg odronekstamabia.

Yhden injektiopullon pakkaus.

#### 80 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

4 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten 10 ml:n kirkkaassa tyyppin I lasisessa injektiopullossa, jossa on harmaa päällysteinen klorobutyylitulppa ja alumiinisineti, jossa on vaaleanvihreä repäisypainike. Injektiopullo sisältää 80 mg odronekstamabia.

Yhden injektiopullon pakkaus.

#### 320 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

16 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten 20 ml:n kirkkaassa tyyppin I lasisessa injektiopullossa, jossa on harmaa päällysteinen klorobutyylitulppa ja alumiinisineti, jossa on valkoinen repäisypainike. Injektiopullo sisältää 320 mg odronekstamabia.

Yhden injektiopullon pakkaus.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

### Yleiset varotoimet

Tämän lääkevalmisteen käsittelyssä on noudatettava asianmukaista aseptista tekniikkaa. Ordspiono ei sisällä säilöntäaineita, ja se on tarkoitettu vain kerta-annoksena käytettäväksi. Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön annos. Älä ravista.

### Laimennusohjeet

Tarkasta valmiste silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Ordspiono on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen liuos. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa, värjäytynyttä tai sisältää hiukkasia.

### 0,2 mg:n annoksen valmistelu

- Valmistele (ihmisen) albumiini natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteessä 100 ml:n laskimopussiin [polyvinyylikloridi (PVC) tai polyolefiini (PO)] alla olevan taulukon 12 mukaisesti.
  - Huomautus:** (Ihmisen) albumiinia tarvitaan vain 0,2 mg:n annokseen, jotta odronekstamabin adsorptio laskimosuodattimeen estetään. Käyttäessäsi (ihmisen) albumiinia katso Jäljitettävyyden alakohta kohdasta 4.4.
- Lopullisen (ihmisen) albumiinin pitoisuuden on oltava 0,04 %.

**Taulukko 12: Esimerkkejä 0,2 mg:n annoksen edellyttämästä (ihmisen) albumiinin pitoisuudesta**

| (Ihmisen) albumiinin pitoisuus <sup>f</sup>                                                                                                       | (Ihmisen) albumiinin tilavuus, joka lisätään 100 ml:n natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteseen, infuusiopussiin |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 %                                                                                                                                               | 0,8 ml                                                                                                                   |
| 20 %                                                                                                                                              | 0,2 ml                                                                                                                   |
| 25 %                                                                                                                                              | 0,16 ml                                                                                                                  |
| <sup>g</sup> (Ihmisen) albumiini: käytä pitoisuutta paikallisen saatavuuden mukaan. Esimerkkejä ovat mm. seuraavat vahvuudet: 5 %, 20 % tai 25 %. |                                                                                                                          |

- Sekoita (ihmisen) albumiini ja natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioneste kääntelemällä varovasti ylösalaisin. Älä ravista.
- Ota esille yksi 2 mg:n Ordspiono-injektiopullo.
- Vedä 0,1 ml 2 mg:n Ordspiono-injektiopullostasi 1 ml:n ruiskulla ja lisää se valmisteltuun 100 ml:n laskimopussiin.
- Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä sitä varovasti ylösalaisin. Älä ravista.

### 0,5 mg:n annoksen valmistelu

- Ota esille 50 ml:n infuusiopussi (PVC tai PO), joka sisältää natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä.
- Ota esille yksi 2 mg:n Ordspono-injektiopullo.
- Vedä 0,25 ml 2 mg:n Ordspono-injektiopullost 1 ml:n ruiskulla ja lisää se valmisteltuun 50 ml:n laskimopussiin.
- Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä sitä varovasti ylösalaisin. Älä ravista.

### Vähintään 1 mg:n annoksen valmistelu

- Ota esille 50 ml:n tai 100 ml:n infuusiopussi (PVC tai PO), joka sisältää natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä.
- Ota esille tarvittava määrä injektiopulloja ja vedä tarvittava tilavuus Ordspono-valmistetta.
  - Katso tarkoitettuun annokseen käytettävä tarkka tilavuus taulukosta 13.
  - Katso annosmuutosten tarkat tilavuudet taulukosta 14 (ks. kohta 4.2).
- Lisää sopiva tilavuus Ordspono-valmistetta laskimopussiin.
- Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä sitä varovasti ylösalaisin. Älä ravista.

### Yhteenvetotaulukot laimentamisesta ennen antoa

**Taulukko 13: Infuusiopussiin lisättävät Ordspono-valmisteen tilavuudet (standardiannokset)**

| Ordspono-annos (mg) | Ordspono-valmisteen määrä injektiopulloa kohden (mg) | Injektiopullon pitoisuus (mg/ml) | Ordspono-valmisteen kokonais-tilavuus annoksen valmisteluun (ml) | Tarvittava (ihmisen) albumiini | Natrium-kloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioneste, infuusiopussin (PO tai PVC) tilavuus (ml) |
|---------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,2                 | 2                                                    | 2                                | 0,1                                                              | Kyllä                          | 100                                                                                       |
| 0,5                 | 2                                                    | 2                                | 0,25                                                             | Ei                             | 50                                                                                        |
| 2                   | 2                                                    | 2                                | 1                                                                | Ei                             | 50 tai 100                                                                                |
| 10                  | 2                                                    | 2                                | 5                                                                | Ei                             | 50 tai 100                                                                                |
| 80                  | 80                                                   | 20                               | 4                                                                | Ei                             | 50 tai 100                                                                                |
| 160                 | 80                                                   | 20                               | 8                                                                | Ei                             | 50 tai 100                                                                                |
| 320                 | 320                                                  | 20                               | 16                                                               | Ei                             | 50 tai 100                                                                                |

**Taulukko 14: Muut infuusiopussiin lisättävät Ordspono-tilavuudet annosmuutoksia varten**

| Ordspono-annos (mg) | Ordspono-valmisteen määrä injektiopulloa kohden (mg) | Injektiopullon pitoisuus (mg/ml) | Ordspono-valmisteen kokonais-tilavuus (ml) | Tarvittava (ihmisen) albumiini | Natrium-kloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioneste, infuusiopussin (PO tai PVC) tilavuus (ml) |
|---------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                   | 2                                                    | 2                                | 0,5                                        | Ei                             | 50 tai 100                                                                                |
| 5                   | 2                                                    | 2                                | 2,5                                        | Ei                             | 50 tai 100                                                                                |
| 40                  | 80                                                   | 20                               | 2                                          | Ei                             | 50 tai 100                                                                                |

Katso kohdasta 6.3 ohjeet laimennetun liuoksen säilytykseen infuusiopusseissa.

## Antotapa

Ordspono annetaan vain laskimoon laimennuksen jälkeen. Ordspono on laimennettava aseptista tekniikkaa käyttäen.

- Ensimmäinen Ordspono-hoitojakso annetaan 4 tunnin pituisena infuusiona. Jos potilas sietää Ordspono-valmisteen hoitojakson 2 päivänä 1, infuusioaikaa voidaan lyhentää yhteen tuntiin kaikkien seuraavien annosten osalta.
- Ordspono-valmistetta ei saa antaa laskimoon työntämällä eikä boluksena.
- Katso esilääkitykset ja hoidon jälkeiset lääkitykset taulukosta 1.
- Katso taulukoista 4, 5 ja 6 hoito-ohjeet niiden annosten osalta, jotka eivät ole siedettyjä.

Kun Ordspono on laimennettu edellä olevien ohjeiden mukaisesti, anna se seuraavasti:

- Yhdistä valmisteltu laskimoinfuusiopussi, joka sisältää lopullisen Ordspono-liuoksen, laskimoletkustoon, joka on valmistettu polyvinyylikloridista (PVC), polyetylenei(PE)vuoratusta PVC:stä tai polyuretaanista (PU). On suositeltavaa käyttää 0,2 tai 5 mikronin polyeetterisulfonisuatinta (PES-suodatinta).
- Esitäytä Ordspono-valmisteella laskimonletkun päähän.
- Älä sekoita Ordspono-valmistetta muiden lääkevalmisteiden kanssa äläkä anna samanaikaisesti muita lääkevalmisteita saman laskimoletkun kautta.
- Kun Ordspono-infusio on valmis, huuhteletku riittävällä määrällä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä varmistaaksesi, että infusiopussin koko sisältö on annettu.

## Hävittäminen

Lääkkeiden vapautuminen ympäristöön on minimoitava. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Seuraavia toimenpiteitä on noudatettava tiukasti ruiskujen ja muiden lääketieteellisten terävien esineiden käytössä ja hävittämisessä:

- Neuloja ja ruiskuja ei saa koskaan käyttää uudelleen.
- Aseta kaikki käytetyt neulat ja ruiskut terävien jätteiden säiliöön (pistonkestävä kertakäyttösäiliö).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. elokuuta 2024

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**



**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Irlanti

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Ordspono-valmistetta markkinoidaan, kaikilla potilailla/tukihenkilöillä, joiden odotetaan käyttävän Ordspono-valmistetta, on potilaskortti, joka kertoo ja selittää potilaille sytokiinioireyhtymän (CRS) ja neurologisen toksisuuden, mukaan lukien immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS), riskit. Potilaskortti sisältää myös tärkeitä tietoja potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että potilas saa Ordspono-valmistetta, joka voi aiheuttaa sytokiinioireyhtymän ja neurologista toksisuutta, mukaan lukien ICANS-oireyhtymä.

- **Potilaskortti** sisältää seuraavat keskeiset asiat:
  - Kuvaus sytokiinioireyhtymän ja neurologisen toksisuuden, mukaan lukien ICANS-oireyhtymä, tärkeimmistä löydöksistä ja oireista
  - Muistutus siitä, että potilasta on kehoitettava pysymään soveltuvan terveydenhuollon toimipaikan läheisyydessä vähintään 24 tunnin ajan kunkin annoksen jälkeen asteittain nousevan Ordspono-hoito-ohjelman aikana ja ensimmäisen täyden annoksen jälkeen.
  - Kuvaus siitä, milloin potilaan on hakeuduttava kiireellisesti terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon tai haettava ensihoidollista apua, mikäli sytokiinioireyhtymän tai neurologisen toksisuuden, mukaan lukien ICANS-oireyhtymä, löydöksiä ja oireita esiintyy.
  - Lääkkeen määräävän lääkärin yhteystiedot.

#### **E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14a(4)-artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

| <b>Kuvaus</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Määräaika</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Jotta saadaan lisänäyttöä odronekstamabin tehosta ja turvallisuudesta uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa, myyntiluvan haltija toimittaa tulokset tutkimuksesta R1979-HM-2299, joka on vaiheen 3 satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa arvioidaan odronekstamabin tehoa ja turvallisuutta standardihoitoon verrattuna tutkittavilla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton aggressiivinen B-solujen non-Hodgkin-lymfooma.                                                         | Marraskuu 2028   |
| Jotta saadaan lisänäyttöä odronekstamabin tehosta ja turvallisuudesta uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman follikulaarisen lymfooman hoidossa myyntiluvan haltija toimittaa tulokset tutkimuksesta R1979-ONC-22102, joka on vaiheen 3 avoin, satunnaistettu tutkimus, jossa verrataan odronekstamabin ja lenalidomidin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta rituksimabiin ja lenalidomidiin verrattuna uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta follikulaarista lymfoomaa ja marginaalivyöhykkeen lymfoomaa sairastavilla tutkittavilla. | Syyskuu 2031     |

### **LIITE III**

### **MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ordspono 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
odronekstamabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 2 mg odronekstamabia 1 ml:ssa pitoisuudella 2 mg/ml.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
2 mg/1 ml

1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laimennuksen jälkeen laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Älä ravista injektiopulloa.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1843/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ordspono 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)  
odronekstamabi  
Laskimoon laimennuksen jälkeen.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2 mg/1 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ordspono 80 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
odronekstamabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 80 mg odronekstamabia 4 ml:ssa pitoisuudella 20 mg/ml.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

infuusiokonsentraatti, liuosta varten

80 mg/4 ml

1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laimennuksen jälkeen laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Älä ravista injektiopulloa.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1843/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ordspono 80 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)  
odronekstamabi  
Laimennuksen jälkeen laskimoon.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

80 mg/4 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ordspono 320 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
odronekstamabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 320 mg odronekstamabia 16 ml:ssa pitoisuudella 20 mg/ml.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

infuusiokonsentraatti, liuosta varten

320 mg/16 ml

1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laimennuksen jälkeen laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Älä ravista injektiopulloa.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1843/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ordspono 320 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)  
odronekstamabi  
Laimennuksen jälkeen laskimoon.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

320 mg/16 ml

**6. MUUTA**

|                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PAKKAUKSEN VÄLIKKEESSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT<br/>ULKOPAKKAUKSEEN PAKATUN PAPERILEHTISEN MUODOSSA</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                 |
|-----------------|
| <b>6. MUUTA</b> |
|-----------------|

**Pakkauksen välike**

Nämä sivut on tarkoituksellisesti jätetty tyhjiksi.  
Painettu pakkausseloste on mukana pahvipakkauksessa.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Ordspono 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten**  
**Ordspono 80 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten**  
**Ordspono 320 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten**  
odronekstamabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkevalmistetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä olevia ohjeita. Pidä potilaskortti aina mukana.
- Näytä aina potilaskortti lääkärille tai sairaanhoitajalle vastaanotolla tai sairaalassa.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Ordspono on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ordspono-valmistetta
3. Miten Ordspono-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ordspono-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Ordspono on ja mihin sitä käytetään**

Ordspono on eräs syöpälääkkeenä käytettävä vasta-ainetyyppi. Ordspono-valmisteen vaikuttava aine on odronekstamabi.

Ordspono-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien verisyyöpien hoitoon:

- Follikulaarinen lymfooma (FL)
- Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL).

Follikulaarisessa lymfoomassa ja diffuusissa suurisoluisessa B-solulymfoomassa B-soluiksi kutsutuista infektiolta suojaavista valkosoluista tulee syöpäsoluja. Poikkeavat B-solut eivät toimi oikein ja ne lisääntyvät liian nopeasti. Nämä pahanlaatuiset B-solut korvaavat normaalit B-solut luuytimessä ja imusolmukkeissa.

Ordspono-valmistetta annetaan potilaille, jotka ovat jo saaneet vähintään kahta aiempaa lääkettä follikulaarisen lymfooman tai diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon, ja joiden syöpä ei ole joko reagoinut niihin (refraktorinen) tai se on uusiutunut (relapsoinut).

### **Miten Ordspono vaikuttaa**

Ordspono-valmisteen vaikuttava aine, odronekstamabi, on ns. bispesifinen monoklonaalinen vasta-aine. Se on proteiinityyppi, joka kiinnittyy elimistössä kahteen tiettyyn kohteeseen.



- Odronekstamabi kiinnittyy B-soluissa, myös pahanlaatuisissa B-soluissa, esiintyvään kohdeaineeseen, ja T-soluissa eli toisenlaisessa valkosolutyypissä olevaan toiseen kohteeseen.
- T-solut ovat toinen osa elimistön puolustusmekanismeja, joka voi tuhota elimistössä hyökkääviä soluja.
- Kiinnittämällä T- ja B-solut yhteen sillan tavoin Ordspiono saa T-soluja tuhoamaan pahanlaatuisia B-soluja.
- Tämä auttaa saamaan follikulaarista lymfoomaa ja diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa hallintaan ja estämään niiden leviämistä.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ordspiono-valmistetta

### Sinulle ei saa antaa Ordspiono-valmistetta

- jos olet allerginen odronekstamabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos epäilet olevasi allerginen tai olet epävarma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Ordspiono-valmistetta.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Ordspiono-valmistetta, jos

- sinulla on joskus ollut sydän-, keuhko-, maksa- tai munuaisongelmia.
- sinulla on infektio tai sinulla on ollut aiemmin pitkäkestoinen tai uusiutunut infektio. Infektio on hoidettava ennen kuin saat Ordspiono-valmistetta.
- olet äskettäin saanut rokotteen tai sinun on tarkoitus saada rokote lähitulevaisuudessa. Tiettyjä rokotteita ei pidä antaa Ordspiono-hoidon aikana.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Ordspiono-valmistetta.

Kerro heti lääkärille, jos sinulle tulee löydöksiä tai oireita jostakin alla luetellusta haittavaikutuksesta Ordspiono-hoidon aikana tai sen jälkeen. Saatat tarvita välitöntä lääketieteellistä hoitoa. Kunkin haittavaikutuksen yleisimmät löydökset tai oireet on lueteltu kohdassa 4 otsikon ”Vakavat haittavaikutukset” alla.

- **Sytokiinioireyhtymä (CRS)** – tila, jota voi esiintyä T-soluja stimuloivien lääkkeiden yhteydessä. Sytokiinioireyhtymä voi olla hengenvaarallinen.
  - Sytokiinioireyhtymän löydöksiä tai oireita voivat olla kuume, huimauksen tai pyörrytyksen tunne tai hengitysvaikeudet.
  - Sinulle saatetaan antaa ennen tiettyjä infuusioita tai niiden jälkeen lääkkeitä, jotka auttavat vähentämään sytokiinioireyhtymään liittyviä mahdollisia haittavaikutuksia.
  - Lääkäri seuraa sitä, miten hoitosi toimii, ja pyytää sinua olemaan soveltuvan terveydenhuollon toimipaikan läheisyydessä vähintään 24 tunnin ajan kunkin annoksen jälkeen asteittain nousevan Ordspiono-hoito-ohjelman aikana ja ensimmäisen täyden annoksen jälkeen.
- **Infektiot** – sinulle voi tulla infektion löydöksiä tai oireita (esimerkiksi kuumetta, vilunväristyksiä, yskää tai kipua virtsatessa), mukaan lukien hengenvaaralliset infektiot, jotka voivat johtaa kuolemaan
  - Infektioiden löydökset ja oireet voivat vaihdella riippuen siitä, missä kohtaa elimistöä infektio on.
  - Lääkäri voi määrätä toista lääkettä tiettyntyyppisten infektioiden estämiseksi samalla, kun saat Ordspiono-hoitoa.

- **Hermostoon kohdistuvat vaikutukset** – sinulle voi tulla löydöksiä tai oireita, joihin kuuluvat sekavuus tai kielelliset vaikeudet.
- **Tuumorilyysioireyhtymä** – joillakin henkilöillä voi esiintyä epätavallisia suolojen (kuten kaliumin ja virtsahapon) pitoisuuksia veressä, jotka aiheutuvat syöpäsolujen nopeasta hajoamisesta hoidon aikana.
  - Lääkäri tai sairaanhoitaja tekee verikokeita tämän tilan varalta.
  - Ennen jokaista Ordspono-infuusiota sinut on nesteytettävä riittävälle tasolle ja sinulle voidaan antaa lääkkeitä, jotka auttavat pienentämään korkeita virtsahappopitoisuuksia.
  - Näillä toimenpiteillä voidaan auttaa vähentämään mahdollisia tuumorilyysioireyhtymän haittavaikutuksia.
- **Keuhkotulehdus (pneumoniitti/interstitiaalinen keuhkosairaus)** – sinulle voi tulla oireita tai löydöksiä, joita voivat olla uusi tai paheneva yskä tai hengenahdistus.

## Lapset ja nuoret

Ordspono-valmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa, koska Ordspono-valmistetta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

## Muut lääkevalmisteet ja Ordspono

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä sisältää lääkkeet, jotka on saatu ilman reseptiä, sekä rohdosvalmisteet.

## Raskaus

On tärkeää, että kerrot lääkärille ennen hoitoa ja sen aikana, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta. Ordspono-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä. Ordspono voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi.

## Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana – ja 6 kuukauden ajan viimeisen Ordspono-annoksen jälkeen.

## Imetys

Et saa imettää Ordspono-hoidon aikana etkä vähintään 6 kuukauteen viimeisen Ordspono-hoidon jälkeen. Tämä johtuu siitä, ettei tiedetä, siirtykö Ordspono-valmistetta äidinmaitoon ja voiko se siten vahingoittaa vauvaa.

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Ordspono-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn, pyöräilyyn ja työkalujen tai koneiden käyttökyykyyn. Jotkut saattavat tuntea väsymystä, huimausta, pyörrytystä tai sekavuutta Ordspono-hoidon aikana. Jos tunnet oireita, jotka saattavat vaikuttaa ajokykyyn, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita ennen kuin oireet ovat hävinneet. Katso kohdasta 4 lisätietoja haittavaikutuksista.

## Ordspono sisältää polysorbaatti 80:tä

2 mg:n odronekstamabi-injektiopullo sisältää 1 mg polysorbaatti 80:tä kussakin 1 ml:n injektiopullossa, joka vastaa 1 mg:aa/ml.

80 mg:n odronekstamabi-injektiopullo sisältää 4 mg polysorbaatti 80:tä kussakin 4 ml:n injektiopullossa, joka vastaa 1 mg:aa/ml.

320 mg:n odronekstamabi-injektiopullo sisältää 16 mg polysorbaatti 80:tä kussakin 16 ml:n injektiopullossa, joka vastaa 1 mg:aa/ml.

Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

### **3. Miten Ordspono-valmistetta annetaan**

Ordspono annetaan sellaisen lääkärin valvonnassa, joka on perehtynyt tällaisten hoitojen antamiseen. Noudata lääkärin sinulle selittämää hoitoaikataulua. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

#### **Miten Ordspono-valmistetta annetaan**

Ordspono annetaan laskimoon tiputuksena (laskimoinfuusiona).

- Hoitojaksojen 1, 2, 3 ja 4 osalta hoitojakso on 21 päivän pituinen.
- Ordspono annetaan 4 tunnin aikana hoitojakson 1 yhteydessä ja hoitojakson 2 päivänä 1.
- Seuraavat annokset voidaan antaa 1 tunnin aikana, jos haittavaikutukset eivät ole liian vakavia.
- Hoitojakson 4 jälkeen saat ylläpitoannoksen kahden viikon välein.

#### **Ennen Ordspono-hoitoa ja sen jälkeen annettavat lääkkeet**

Sinulle annetaan muita lääkkeitä ennen Ordspono-hoitoa ja sen jälkeen hoitojakson 1 yhteydessä ja hoitojakson 2 päivinä 1 ja 8. Nämä lääkkeet auttavat vähentämään sytokiinioireyhtymän ja infuusioon liittyvien reaktioiden riskiä. Näitä lääkkeitä voivat olla:

- kortikosteroidit – kuten deksametasoni
- parasetamoli
- antihistamiini – kuten difenhydramiini.

Hoitojakson 2 päivän 8 jälkeen lääkäri päättää, onko sinun jatkettava muiden lääkkeiden käyttöä Ordspono-valmisteen haittavaikutusten vähentämiseksi tulevien hoitojaksojen aikana.

#### **Miten paljon Ordspono-valmistetta annetaan**

Follikulaarisen lymfooman ja diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa Ordspono-hoitojakson pituus hoitojaksoina 1, 2, 3 ja 4 on 21 päivää.

Hoitojaksona 1 sinulle annetaan nousevia Ordspono-annoksia follikulaarisen lymfooman tai diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon seuraavina päivinä:

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

Hoitojaksoina 2, 3 ja 4 sinulle annetaan annos päivinä 1, 8 ja 15:

- follikulaarinen lymfooma: 80 mg
- diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma: 160 mg

Jos Ordspono-annoksesi viivästyy jostakin syystä, sinun on ehkä aloitettava hoito uudelleen hoitojaksosta 1.

Yksi viikko hoitojakson 4 päättymisen jälkeen sinulle annetaan ylläpitoannos kahden viikon välein. Ylläpitoannokset ovat seuraavat:

- follikulaarinen lymfooma: 160 mg
- diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma: 320 mg

Jos syöpäsi on ollut hallinnassa (remissiossa vähintään 9 kuukauden ajan, lääkäri voi päättää pienentää lääkkeesi annosteluväliä kahden viikon välein annettavasta hoidostaneljän viikon välein annettavaksi hoidoksi.

Lääkäri voi jatkaa hoitoasi niin kauan kuin vasteesi Ordspiono-hoitoon jatkuu tai niin kauan kuin haittavaikutukset eivät ole liian vakavia. Lääkäri voi viivästyttää Ordspiono-hoitoasi tai lopettaa sen täysin, jos sinulla on tiettyjä haittavaikutuksia.

#### **Jos sinulta jää hoitokäynti väliin**

Jos sinulta jää hoitokäynti väliin, sovi heti uusi aika. Jotta hoito olisi täysin tehokas, on erittäin tärkeää, ettei yksikään annos jää väliin.

#### **Jos lopetat Ordspiono-valmisteen saamisen**

Älä lopeta Ordspiono-hoitoa, ellet ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa. Tämä johtuu siitä, että hoidon lopettaminen voi pahentaa sairauttasi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana tai hoidon päättymisen jälkeenkin.

#### **Vakavat haittavaikutukset**

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset seuraavia vakavia haittavaikutuksia. Sinulle voi tulla vain yksi tai osa näistä oireista.

**Sytokiinioireyhtymä (hyvin yleinen:** voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)  
Löydöksiä ja oireita voivat olla:

- kuume (38 °C tai korkeampi)
- huimauksen tai pyöräytyksen tunne
- nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke
- hengitysvaikeus
- vilunväristykset tai vapina
- päänsärky.

**Infektiot (hyvin yleinen:** voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)  
Löydöksiä ja oireita voivat olla:

- kuume (38 °C tai korkeampi)
- vilunväristykset tai vapina
- yskä tai hengenahdistus
- kurkkukipu
- virtsaamiskipu.

**Hyvin yleiset infektiot** (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- COVID-19
- keuhkojen infektio (keuhkokuume)
- sytomegalovirusinfektio, joka voi aiheuttaa vakavia komplikaatioita henkilöllä, joiden immuunijärjestelmän toiminta on heikentynyt
- nenä- tai kurkkufektio (ylähengitystieinfektio)
- virtsan keräämiseen ja erittämiseen osallistuvien elimistön osien infektio (virtsatieinfektio)

- herpesvirusinfektio.

**Yleiset infektiot** (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- hengitystieinfektio
- sieni-infektio
- sivuontelotulehdus (sinuiitti)
- verenmyrkytys (sepsis)
- bakteerien esiintyminen veressä (bakteremia).

**Hermostoon kohdistuvat vaikutukset (melko harvinainen:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Löydöksiä ja oireita voivat olla:

- päänsärky
- heitehuimaus
- heikentynyt aivojen toiminta, kuten ajattelun vaikeudet
- ahdistuneisuuden tunne
- sekavuuden tunne.

**Tuumorilyysioireyhtymä (melko harvinainen:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Löydöksiä ja oireita voivat olla:

- heikkous
- hengenahdistus
- sekavuuden tunne
- epäsäännöllinen sydämensyke
- lihaskouristukset.

**Keuhkotulehdus (pneumoniitti/interstitiaalinen keuhkosairaus) (yleinen:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

merkkejä ja oireita voivat olla:

- hengenahdistus
- uusi tai paheneva yskä.

Kerro heti lääkärille, jos sinulle tulee näitä löydöksiä tai oireita Ordspono-hoidon aikana tai sen jälkeen. Saatat tarvita lääketieteellistä hoitoa.

### **Muut haittavaikutukset**

Muut haittavaikutukset on lueteltu alla. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle tulee jokin näistä haittavaikutuksista.

**Hyvin yleiset** (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- kuume (pyreksia)
- lihas- tai luukipu (muskuloskeletaalinen kipu)
- väsymys (uupumus)
- ripuli
- ihottuma
- yskä
- käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus (edeema)
- pahoinvoinnin tunne
- vatsakipu
- ummetus
- infuusioon liittyvät reaktiot
- vähäisempi nälän tunne (vähentynyt ruokahalu)
- nukahtamisvaikeus tai unessa pysymisen vaikeus (unettomuus)

- matala verenpaine (hypotensio)
- päänsärky
- hengenahdistuksen tunne levossa tai aktiivisena (dyspnea)
- oksentelu.

Näkyvät verikokeissa

- vähäinen punasolujen määrä (anemia), joka voi aiheuttaa väsymystä tai hengenahdistusta
- joidenkin valkosolujen (neutropenia, leukopenia, lymfopenia) vähäinen pitoisuus, joka voi lisätä infektioriskiä
- vähäinen verihiutaleiden määrä (trombosytopenia), joka saattaa lisätä mustelmien tai verenvuodon todennäköisyyttä
- vähäinen kalium-, natrium- tai fosfaattipitoisuus (hypokalemia, hyponatremia tai hypofosfatemia)
- korkea verensokeripitoisuus (hyperglykemia)
- korkea veren alaniiniaminotransferaasi- tai aspartaattiaminotransferaasipitoisuus.

**Yleiset** (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- nopea tai epätasainen sydämensyke (takykardia)
- heikkous, tunnottomuus ja kipu, yleensä käsissä ja jaloissa (perifeerinen neuropatia)
- sekavuus, orientaation puute, uneliaisuus (henkisen tilan muutokset)
- sairaus, joka voi aiheuttaa keuhkokudoksen tulehdusta ja siten vaikuttaa hengittämiskykyyn (interstitiaalinen keuhkosairaus)
- vähäisestä neutrofiilien (eräs veren valkosolutyyppi) määrästä johtuva kuume.

Näkyvät verikokeissa

- korkea gamma-glutamylitransferaasipitoisuus (entsyymi, jota esiintyy enimmäkseen maksassa)
- vähäinen magnesiumipitoisuus (hypomagnesemia)
- vähäinen albumiinipitoisuus (hypoalbuminemia)
- kohonnut bilirubiinipitoisuus, joka voi aiheuttaa ihon tai silmien keltaisuutta ja tummavirtsaisuutta.

**Melko harvinaiset** (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- puhevaikeudet (afasia)
- kasvainsolujen nopea hajoaminen (tuumorilyysioireyhtymä). Tämä voi aiheuttaa kemiallisia muutoksia veressä ja vahingoittaa elimiä, kuten munuaisia, sydäntä ja maksaa
- vaikutukset hermostoon, joihin voi liittyä oireita kuten sekavuutta tai valppauden vähenemistä (immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä tai neurotoksisuus).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Ordspono-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvipakkauksessa ja injektioapullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Terveystieteiden ammattilaiset säilyttävät Ordspono-valmisteen sairaalassa tai klinikalla. Nämä säilytystiedot on tarkoitettu heidän käyttöönsä.

### Avaamaton injektiopullo

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### Laimennettu liuos

Laimennetun Ordspono-infuusioliuoksen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili seuraavasti:

- jääkaapissa (2–8 °C) kaikkien annosten osalta enintään 24 tunnin ajan.
- huoneenlämpötilassa (20–25 °C) enintään 6 tunnin ajan 0,2 mg:n annoksen osalta, joka annetaan (ihmisen) albumiinin kanssa.
- huoneenlämpötilassa (20–25 °C) enintään 12 tunnin ajan vähintään 0,5 mg:n annoksen osalta.

Hävitä laimennettu infuusioliuos, jos säilytysaika ylittää nämä rajat.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Lääkäri hävittää kaikki tarpeettomat lääkkeet asianmukaisesti. Näin menetellen suojellaan luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Ordspono sisältää**

- Vaikuttava aine on odronekstamabi.
- Ordspono 2 mg: Yksi injektiopullo sisältää 2 mg odronekstamabia 1 ml:ssa pitoisuudella 2 mg/1 ml.
- Ordspono 80 mg: Yksi injektiopullo sisältää 80 mg odronekstamabia 4 ml:ssa pitoisuudella 20 mg/1 ml.
- Ordspono 320 mg: Yksi injektiopullo sisältää 320 mg odronekstamabia 16 ml:ssa pitoisuudella 20 mg/1 ml.

Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80 (E433), injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2, Ordspono sisältää polysorbaatti 80:tä).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Ordspono–infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti) toimitetaan kirkkaana tai hieman opaalinhohtoisena, värittömänä tai vaaleankeltaisena liuoksena, joka toimitetaan lasisessa injektiopullossa.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

## **Мyyntiluvan haltija**

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

## **Valmistaja**

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkkeestä saa ottamalla yhteyttä myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan:

### **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

**Ísland**

Regeneron Ireland DAC  
Sími: 800 4431

**Italia**

Regeneron Italy S.r.l.  
Tel: 800180052

**Κύπρος**

Regeneron Ireland DAC  
Τηλ: 800 925 47

**România**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0800 400670

**Slovenija**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0800 83155

**Slovenská republika**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0800 123 255

**Suomi/Finland**

Regeneron Ireland DAC  
Puh/Tel: 0800 772223

**Sverige**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0201 604786

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

-----

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Syöpälääkkeiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevat menettelyt on huomioitava.

**Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten 2 ml:n kirkkaassa tyypin I lasisessa injektiopullossa, jossa on harmaa päällystetty klorobutyylitulppa ja alumiinisinetti, jossa on tummansininen repäisypainike. Injektiopullo sisältää 2 mg odronekstamabia.

Yhden injektiopullon pakkaus.

80 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

4 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten 10 ml:n kirkkaassa tyypin I lasisessa injektiopullossa, jossa on harmaa päällystetty klorobutyylitulppa ja alumiinisinetti, jossa on vaaleanvihreä repäisypainike. Injektiopullo sisältää 80 mg odronekstamabia.

Yhden injektiopullon pakkaus.

### 320 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

16 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten 20 ml:n kirkkaassa tyyppin I lasisessa injektiopullossa, jossa on harmaa päällystetty klorobutyylitulppa ja alumiinisinetti, jossa on valkoinen repäisypainike. Injektiopullo sisältää 320 mg odronekstamabia.

Yhden injektiopullon pakkaus.

### Laimennusohjeet

#### Yleiset varotoimet

Tämän lääkevalmisteiden käsittelyssä on noudatettava asianmukaista aseptista tekniikkaa. Ordspono ei sisällä säilöntäaineita, ja se on tarkoitettu vain kerta-annokseen. Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön annos. Älä ravista.

### Laimennusohjeet

Tarkasta valmiste silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Ordspono on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen liuos. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa, värjäytynyttä tai sisältää hiukkasia.

### 0,2 mg:n annoksen valmistelu

- Valmistele (ihmisen) albumiini natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteessä 100 ml:n laskimopussiin [polyvinyylikloridi (PVC) tai polyolefiini (PO)] alla olevan taulukon 1 mukaisesti.
  - Huomautus:** (Ihmisen) albumiinia tarvitaan vain 0,2 mg:n annokseen, jotta odronekstamabin adsorptio laskimosuodattimeen estetään. Käyttäessäsi (ihmisen) albumiinia katso Jäljitettävyyden alakohta kohdasta 4.4.
- Lopullisen (ihmisen) albumiinin pitoisuuden on oltava 0,04 %.

**Taulukko 1: Esimerkkejä 0,2 mg:n annoksen edellyttämästä (ihmisen) albumiinin pitoisuudesta**

| (Ihmisen) albumiinin pitoisuus <sup>g</sup>                                                                                                       | (Ihmisen) albumiinin tilavuus, joka lisätään 100 ml:n natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteeseen, infuusiopussiin |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 %                                                                                                                                               | 0,8 ml                                                                                                                    |
| 20 %                                                                                                                                              | 0,2 ml                                                                                                                    |
| 25 %                                                                                                                                              | 0,16 ml                                                                                                                   |
| <sup>g</sup> (Ihmisen) albumiini: käytä pitoisuutta paikallisen saatavuuden mukaan. Esimerkkejä ovat mm. seuraavat vahvuudet: 5 %, 20 % tai 25 %. |                                                                                                                           |

- Sekoita (ihmisen) albumiini ja natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioneste kääntelemällä varovasti ylösalaisin. Älä ravista.
- Ota esille yksi 2 mg:n Ordspono-injektiopullo.
- Vedä 0,1 ml 2 mg:n Ordspono-injektiopullostasi 1 ml:n ruiskulla ja lisää se valmisteltuun 100 ml:n laskimopussiin.
- Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä sitä varovasti ylösalaisin. Älä ravista.

### 0,5 mg:n annoksen valmistelu

- Ota esille 50 ml:n infuusiopussi (PVC tai PO), joka sisältää natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä.
- Ota esille yksi 2 mg:n Ordspono-injektiopullo.

- Vedä 0,25 ml 2 mg:n Ordspono-injektiopullosta 1 ml:n ruiskulla ja lisää se valmisteltuun 50 ml:n laskimopussiin.
- Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä sitä varovasti ylösalaisin. Älä ravista.

#### Vähintään 1 mg:n annoksen valmistelu

- Ota esille 50 ml:n tai 100 ml:n infuusiopussi (PVC tai PO), joka sisältää natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä.
- Ota esille tarvittava määrä injektiopulloja ja vedä tarvittava tilavuus Ordspono-valmistetta.
  - Katso tarkoitettuun annokseen käytettävä tarkka tilavuus taulukosta 2.
  - Katso annosmuutosten tarkat tilavuudet taulukosta 3 (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2).
- Lisää sopiva tilavuus Ordspono-valmistetta laskimopussiin.
- Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä sitä varovasti ylösalaisin. Älä ravista.

#### Yhteenvetotaulukot laimentamisesta ennen antoa

**Taulukko 2: Infuusiopussiin lisättävät Ordspono-valmisteen tilavuudet (standardiannokset)**

| Ordspono-annos (mg) | Ordspono-valmisteen määrä injektiopulloa kohden (mg) | Injektiopulloon pitoisuus (mg/ml) | Ordspono-valmisteen kokonais-tilavuus annoksen valmisteluun (ml) | Tarvittava (ihmisen) albumiini | Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioneste, infuusiopussin (PO tai PVC) tilavuus (ml) |
|---------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,2                 | 2                                                    | 2                                 | 0,1                                                              | Kyllä                          | 100                                                                                      |
| 0,5                 | 2                                                    | 2                                 | 0,25                                                             | Ei                             | 50                                                                                       |
| 2                   | 2                                                    | 2                                 | 1                                                                | Ei                             | 50 tai 100                                                                               |
| 10                  | 2                                                    | 2                                 | 5                                                                | Ei                             | 50 tai 100                                                                               |
| 80                  | 80                                                   | 20                                | 4                                                                | Ei                             | 50 tai 100                                                                               |
| 160                 | 80                                                   | 20                                | 8                                                                | Ei                             | 50 tai 100                                                                               |
| 320                 | 320                                                  | 20                                | 16                                                               | Ei                             | 50 tai 100                                                                               |

**Taulukko 3: Muut infuusiopussiin lisättävät Ordspono-tilavuudet annosmuutoksia varten**

| Ordspono-annos (mg) | Ordspono-valmisteen määrä injektiopulloa kohden (mg) | Injektiopulloon pitoisuus (mg/ml) | Ordspono-valmisteen kokonais-tilavuus (ml) | Tarvittava (ihmisen) albumiini | Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioneste, infuusiopussin (PO tai PVC) tilavuus (ml) |
|---------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                   | 2                                                    | 2                                 | 0,5                                        | Ei                             | 50 tai 100                                                                               |
| 5                   | 2                                                    | 2                                 | 2,5                                        | Ei                             | 50 tai 100                                                                               |
| 40                  | 80                                                   | 20                                | 2                                          | Ei                             | 50 tai 100                                                                               |

Katso alta ohjeet laimennetun liuoksen säilytykseen infuusiopusseissa.

#### Antotapa

Ordspono annetaan vain laskimoon laimennuksen jälkeen. Ordspono on laimennettava aseptista tekniikkaa käyttäen.

- Ensimmäinen Ordspono-hoitojakso annetaan 4 tunnin pituisena infuusiona. Jos potilas sietää Ordspono-valmisteen hoitojakson 2 päivänä 1, infusioaikaa voidaan lyhentää yhteen tuntiin kaikkien seuraavien annosten osalta.

- Ordspono-valmistetta ei saa antaa laskimoon työntämällä eikä boluksena.
- Katso esilääkitykset ja hoidon jälkeiset lääkitykset taulukosta 1.
- Katso taulukoista 4, 5 ja 6 hoito-ohjeet niiden annosten osalta, jotka eivät ole siedettyjä.

Kun Ordspono on laimennettu edellä olevien ohjeiden mukaisesti, anna se seuraavasti:

- Yhdistä valmisteltu laskimoinfuusiopussi, joka sisältää lopullisen Ordspono-liuoksen, laskimoletkustoon, joka on valmistettu polyvinyylikloridista (PVC), polyetyleni(PE)vuoratusta PVC:stä tai polyuretaanista (PU). On suositeltavaa käyttää 0,2 tai 5 mikronin polyeetterisulfoni(PES)suodatinta.
- Esitäytä Ordspono-valmisteella laskimonletkun päähän.
- Älä sekoita Ordspono-valmistetta muiden lääkevalmisteiden kanssa äläkä anna samanaikaisesti muita lääkevalmisteita saman laskimoletkun kautta.
- Kun Ordspono-infuusio on valmis, huuhtelee infuusioletku riittävällä määrällä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioestettä varmistaaksesi, että infuusiopussin koko sisältö on annettu.

### Säilytys

#### Avaamaton injektiopullo

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo alkuperäisessä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

#### Laimennetun liuoksen säilytys

Laimennetun Ordspono-infuusioliuoksen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili seuraavasti:

- jääkaapissa (2–8 °C) kaikkien annosten osalta enintään 24 tunnin ajan.
- huoneenlämpötilassa (20–25 °C) enintään 6 tunnin ajan 0,2 mg:n annoksen osalta, joka annetaan (ihmisen) albumiinin kanssa.
- huoneenlämpötilassa (20–25 °C) enintään 12 tunnin ajan vähintään 0,5 mg:n annoksen osalta.

Hävitä laimennettu infuusioliuos, jos säilytysaika ylittää nämä rajat.

### Hävittäminen

Lääkkeiden vapautuminen ympäristöön on minimoitava. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Seuraavia toimenpiteitä on noudatettava tiukasti ruiskujen ja muiden lääketieteellisten terävien esineiden käytössä ja hävittämisessä:

- Neuloja ja ruiskuja ei saa koskaan käyttää uudelleen.
- Aseta kaikki käytetyt neulat ja ruiskut terävien jätteiden säiliöön (pistonkestävä kertakäyttösäiliö).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.