

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ordspono 2 mg, solution à diluer pour perfusion

Ordspono 80 mg, solution à diluer pour perfusion

Ordspono 320 mg, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ordspono 2 mg, solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon unidose contient 2 mg d'odronextamab dans 1 ml à une concentration de 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg, solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon unidose contient 80 mg d'odronextamab dans 4 ml à une concentration de 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg, solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon unidose contient 320 mg d'odronextamab dans 16 ml à une concentration de 20 mg/ml.

L'odronextamab est un anticorps bispécifique recombinant humain de type immunoglobuline (Ig)G4 qui se lie aux protéines CD20 et CD3. L'odronextamab est produit par technologie d'ADN recombinant dans une culture en suspension de cellules d'ovaire de hamster chinois.

Excipient à effet notoire

Le flacon de 2 mg d'odronextamab contient 1 mg de polysorbate 80 par flacon de 1 ml, équivalent à 1 mg/ml.

Le flacon de 80 mg d'odronextamab contient 4 mg de polysorbate 80 par flacon de 4 ml, équivalent à 1 mg/ml.

Le flacon de 320 mg d'odronextamab contient 16 mg de polysorbate 80 par flacon de 16 ml, équivalent à 1 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, avec un pH de 5,8 et une osmolalité de 276 à 414 mmol/kg pour 2 mg/ml (2 mg) et une osmolalité de 291 à 437 mmol/kg pour 20 mg/ml (80 mg et 320 mg)

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ordspono en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire (LF r/r) après deux lignes de traitement systémique ou plus.

Ordspono en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire (LDGCB r/r), après deux lignes de traitement systémique ou plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ordspono ne doit être administré que sous la supervision d'un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients cancéreux et ayant accès à une assistance médicale appropriée pour la prise en charge des réactions sévères associées au syndrome de relargage de cytokines (SRC) (voir rubrique 4.4). Au minimum, 1 dose de tocilizumab doit être disponible avant l'administration d'Ordspono pour le Cycle 1, à utiliser en cas de SRC. L'accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant la précédente dose de tocilizumab doit être garanti.

Posologie

Prophylaxie, prémédications et post-médications pour le traitement des patients atteints de LF r/r ou de LDGCB r/r

Ordspono doit être administré à des patients bien hydratés.

Une prémédication doit être administrée avant chaque dose les Jours 1 et 8 du Cycle 1 et du Cycle 2, et une post médication les Jours 3, 10 et 17 du Cycle 1, et le Jour 2 du Cycle 2 comme décrit dans le Tableau 1, afin de réduire le risque de syndrome de relargage des cytokines (SRC) ou de réactions liées à la perfusion (RLP) (voir rubrique 4.4). La prémédication peut être poursuivie au-delà du Jour 8 du Cycle 2 jusqu'à ce que la dose soit tolérée sans survenue d'un SRC ou d'une RLP. En outre, une prophylaxie est recommandée pour réduire le risque d'infection (voir rubrique 4.4), de syndrome de lyse tumorale (SLT) et d'effets indésirables gastro-intestinaux (GI) induits par les corticoïdes.

Tableau 1 : Prémédications et post-médications pour les patients atteints de LF r/r ou de LDGCB r/r

Cycle et jour de traitement	Médicament	Dose	Administration par rapport à la perfusion d'Ordspono
Cycle 1 : Jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16	Corticoïdes	Dexaméthasone 10 mg par voie orale ou équivalent Ne pas administrer les jours 2, 9 et 16 si les perfusions sont réalisées sur des jours consécutifs.	12 à 24 heures avant la perfusion
	Corticoïdes	Dexaméthasone 20 mg par voie intraveineuse	1 à 3 heures avant la perfusion
	Antihistaminique	Chlorhydrate de diphenhydramine 25 mg par voie orale ou intraveineuse ou antihistaminique équivalent	30 à 60 minutes avant la perfusion
	Antipyrétique	Paracétamol 650 mg à 1 000 mg par voie orale	30 à 60 minutes avant la perfusion

Cycle 1 : Jours 3, 10 et 17	Corticoïdes	Dexaméthasone 10 mg par voie orale ou équivalent	24 heures après la perfusion
Cycle 2 : Jour 1	Corticoïdes	Dexaméthasone 10 mg par voie orale ou équivalent	12 à 24 heures avant la perfusion
	Corticoïdes	Dexaméthasone 20 mg par voie intraveineuse	1 à 3 heures avant la perfusion
	Antihistaminique	Chlorhydrate de diphénhydramine 25 mg par voie orale ou intraveineuse ou antihistaminique équivalent	30 à 60 minutes avant la perfusion
	Antipyrétique	Paracétamol 650 mg à 1 000 mg par voie orale	30 à 60 minutes avant la perfusion
Cycle 2 : Jour 2	Corticoïdes	Dexaméthasone 10 mg par voie orale ou équivalent	24 heures après la perfusion
Cycle 2 : Jour 8	Corticoïdes	Dexaméthasone 10 mg* par voie intraveineuse	1 à 3 heures avant la perfusion
	Antihistaminique	Chlorhydrate de diphénhydramine 25 mg par voie orale ou intraveineuse ou antihistaminique équivalent	30 à 60 minutes avant la perfusion
	Antipyrétique	Paracétamol 650 mg à 1 000 mg par voie orale	30 à 60 minutes avant la perfusion
*Si un SRC ou une RLP survient avec la dose du Jour 1 du Cycle 2, administrer 20 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse pour la dose suivante jusqu'à ce que la dose soit tolérée sans survenue d'un SRC ou d'une RLP.			

Dose recommandée

La dose recommandée d'Ordspono est présentée dans le Tableau 2. Pour les Cycles 1 à 4, la durée du cycle de traitement est de 21 jours. Chaque dose ne doit être administrée que si la dose précédente est tolérée. Pour les doses qui ne sont pas tolérées, consulter les Tableaux 4, 5 et 6.

Ordspono doit être administré jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Tableau 2 : Dose recommandée

		LF r/r	LDGCB r/r	
Jour de traitement		Dose d'Ordspono		Durée de la perfusion
Cycle 1 (Posologie progressive)	Jour 1	0,2 mg		Administrer Ordspono en perfusion de 4 heures.
	Jour 2	0,5 mg		
	Jour 8	2 mg		
	Jour 9	2 mg		
	Jour 15	10 mg		
	Jour 16	10 mg		
Cycles 2 à 4 ^a	Jour 1	80 mg	160 mg	Administrer Ordspono en perfusion de 4 heures le Jour 1 du Cycle 2. Si le traitement est toléré, pour toutes les doses ultérieures à partir du Jour 8 du Cycle 2.
	Jour 8	80 mg	160 mg	
	Jour 15	80 mg	160 mg	

		LF r/r	LDGCB r/r	
				la durée de la perfusion peut être réduite à 1 heure.
Entretien (Toutes les 2 semaines)	Commencer 1 semaine après la fin du Cycle 4	160 mg	320 mg	Administrer Ordspono en perfusion de 1 heure toutes les deux semaines jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.
Entretien (Toutes les 4 semaines)	Si un patient présente une réponse complète (RC) pendant 9 mois, administrer la dose d'entretien d'Ordspono toutes les 4 semaines.	160 mg	320 mg	Administrer Ordspono en perfusion de 1 heure toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.
LF r/r = lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ; LDGCB r/r = lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire ^a Pour les Cycles 1 à 4, un cycle de traitement correspond à 21 jours.				

Recommandations pour la reprise du traitement par Ordspono après un report de dose chez les patients atteints de LF r/r ou de LDGCB r/r

Le Tableau 3 fournit des recommandations pour la reprise du traitement après un report de dose. Pour les recommandations sur la reprise du traitement après les reports de dose dus à un SRC, voir le Tableau 4, ou dus à une RLP ou à un SLT, voir le Tableau 6.

Tableau 3 : Recommandations pour la reprise du traitement par Ordspono après un report de dose

Cycle	Jour	Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis la dernière dose administrée	Action pour la dose suivante
1	1	0,2 mg	Plus de 3 jours	Recommencer à partir de 0,2 mg (Jour 1 du Cycle 1)
	2	0,5 mg	Moins de 2 semaines	Administrer la prochaine dose prévue ^a
			2 semaines ou plus	Recommencer à partir de 0,2 mg (Jour 1 du Cycle 1)
	8 et 9	2 mg	Moins de 3 semaines	Administrer la prochaine dose prévue ^a
			3 à 4 semaines	Administrer 2 mg (Jour 9 du Cycle 1), puis reprendre le calendrier de traitement prévu.
			Plus de 4 semaines	Recommencer à partir de 0,2 mg (Jour 1 du Cycle 1)
	15 et 16	10 mg	Moins de 3 semaines	Administrer la prochaine dose prévue ^a

Cycle	Jour	Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis la dernière dose administrée	Action pour la dose suivante
			3 à 5 semaines	Administrer 10 mg (Jour 16 du Cycle 1), puis reprendre le calendrier de traitement prévu.
			Plus de 5 semaines	Recommencer à partir de 0,2 mg (Jour 1 du Cycle 1)
2 à 4	1, 8, 15	• LF r/r : 80 mg • LDGCB r/r : 160 mg	Moins de 7 semaines	Administrer la prochaine dose prévue ^a
			7 à 10 semaines	Administrer 10 mg (Jour 16 du Cycle 1), puis reprendre le calendrier de traitement prévu.
			Plus de 10 semaines	Recommencer à partir de 0,2 mg (Jour 1 du Cycle 1)
Entretien	Toutes les 2 semaines OU Toutes les 4 semaines après le maintien de la RC pendant 9 mois	• LF r/r : 160 mg • LDGCB r/r : 320 mg	Moins de 7 semaines	Administrer la prochaine dose prévue ^a
			7 à 10 semaines	Administrer 10 mg (Jour 16 du Cycle 1), puis reprendre le calendrier de traitement prévu.
			Plus de 10 semaines	Recommencer à partir de 0,2 mg (Jour 1 du Cycle 1)

REMARQUE : administrer les prémédications et les post-médications conformément au Tableau 1.

LF r/r = lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ; LDGCB r/r = lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire

^a Conformément au Tableau 2, reprendre le schéma thérapeutique sans sauter de dose.

Prise en charge des réactions indésirables dans le traitement des patients atteints de LF r/r ou de LDGCB r/r

Syndrome de relargage des cytokines

Le SRC doit être identifié en se basant sur le tableau clinique (voir rubrique 4.4). Les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension doivent être recherchées et traitées. En cas de suspicion d'un SRC, interrompre Ordspono jusqu'à ce que le SRC soit résolu. Le SRC doit être pris en charge conformément aux recommandations du Tableau 4. Un traitement symptomatique du SRC doit être administré, pouvant inclure des soins intensifs pour un SRC sévère ou mettant en jeu le pronostic vital.

En cas de survenue d'un SRC de grade 1, 2, ou 3, une prémédication devra être administrée avant la dose suivante d'Ordspono et les patients devront être surveillés plus fréquemment. Se reporter au Tableau 1 pour obtenir des informations supplémentaires sur la prémédication.

Tableau 4 : Recommandations pour la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines

Grade ^a	Tableau clinique	Mesures
Grade 1	Fièvre ≥ 38 °C	- Suspendre la perfusion d'Ordspono. - Prendre en charge conformément aux directives en vigueur. En cas d'âge avancé, de comorbidités, de fièvre réfractaire aux antipyrétiques, envisager un traitement par dexaméthasone^b et/ou tocilizumab^c. - Reprendre le traitement après résolution des symptômes cliniques du SRC.^d
Grade 2	Fièvre ≥ 38 °C associée à : hypotension ne nécessitant pas de vasopresseurs et/ou hypoxie nécessitant une oxygénothérapie ^e à faible débit par sonde nasale ou ventilation	- Suspendre la perfusion d'Ordspono et administrer un traitement par dexaméthasone^b et/ou tocilizumab^c. - Reprendre le traitement après résolution des symptômes cliniques du SRC.^d - Pour la dose suivante d'Ordspono, effectuer une surveillance plus fréquente et envisager une hospitalisation. - Pour un SRC de grade 2 récurrent, effectuer une prise en charge conforme à celle d'un SRC de grade 3.
Grade 3	Fièvre ≥ 38 °C associée à : hypotension nécessitant un vasopresseur (avec ou sans vasopressine) et/ou hypoxie nécessitant une oxygénothérapie ^e à haut débit par sonde nasale, masque facial, masque sans réinspiration ou masque Venturi.	- Suspendre la perfusion d'Ordspono, administrer de la dexaméthasone^f et/ou du tocilizumab^c et fournir un traitement symptomatique qui peut inclure des soins intensifs. - Après résolution des symptômes cliniques du SRC, la dose suivante d'Ordspono doit être administrée au moins 5 jours après la dose précédente, de la manière suivante : - Hospitaliser le patient pour la prochaine dose d'Ordspono. - Pour un SRC survenant le Jour 1 du Cycle 1 ou le Jour 2 du Cycle 1, les doses de 0,2 mg ou 0,5 mg d'Ordspono doivent être de nouveau administrées, respectivement. - Pour un SRC survenant le Jour 8 du Cycle 1 ou plus tard, réduire la dose à 50% de la dose précédente. - En l'absence de réapparition des symptômes, réaliser une augmentation progressive de la dose (le cas échéant) et continuer l'administration conformément au Tableau 2. - En cas de réapparition du SRC, effectuer une prise en charge conformément aux recommandations de ce tableau. En cas de SRC réfractaire à la dexaméthasone et au tocilizumab : - Envisager un autre traitement anti-cytokine et/ou un autre traitement immunosuppresseur.
Grade 4	Fièvre ≥ 38 °C associée à : hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine) et/ou	- Arrêter définitivement Ordspono. - Prendre en charge le SRC en administrant de la dexaméthasone^f et/ou du tocilizumab^c et mettre en

Grade ^a	Tableau clinique	Mesures
	hypoxie nécessitant de l'oxygène par pression positive (p. ex., PPC, BiPAP, intubation et ventilation mécanique).	place un traitement symptomatique qui peut inclure des soins intensifs. En cas de SRC réfractaire à la dexaméthasone et au tocilizumab : • Envisager un autre traitement anti-cytokine et/ou un autre traitement immunosuppresseur.
^a D'après la classification consensuelle de l'<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> (ASTCT) pour le SRC (Lee et al., 2019). ^b La dexaméthasone doit être administrée à raison de 10 à 20 mg par jour par voie intraveineuse (ou équivalent). ^c Tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg par dose) selon les besoins pour la prise en charge du SRC. ^d En cas de report de dose, se reporter au Tableau 3 pour obtenir des informations sur la reprise d'Ordspono après des reports de dose. ^e Oxygénothérapie à faible débit définie comme une administration d'oxygène à un débit <6 L/minute : oxygénothérapie à haut débit définie comme une administration d'oxygène à un débit ≥6 L/minute. ^f La dexaméthasone doit être administrée à raison de 10 à 20 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures.		

Toxicité neurologique

Au premier signe de toxicité neurologique, y compris d'ICANS, envisager un examen neurologique et écarter les autres causes de symptômes neurologiques. Mettre en place un traitement symptomatique qui peut inclure des soins intensifs.

Le tableau 5 fournit des recommandations pour la gestion de l'ICANS. Le tableau 6 comprend des recommandations pour la prise en charge de la toxicité neurologique à l'exclusion de l'ICANS, en plus d'autres effets indésirables.

Tableau 5 : Recommandations pour la prise en charge de l'ICANS

Grade ^{a,b}	Présenter des symptômes ^b	Actions
Grade 1	Score ICE ^c 7 - 9 ou, diminution du niveau de conscience : se réveille spontanément	Suspendre Ordspono jusqu'à la résolution de l'ICANS^d • Traitement symptomatique : ○ Surveiller les symptômes neurologiques. ○ Envisager une consultation en neurologie et une imagerie, en fonction des indications cliniques. ○ Envisager une prévention des convulsions avec des médicaments anticonvulsivants non sédatifs (tels que le lévétiracétam). • Envisager la dexaméthasone. En cas de SRC concomitant, traiter également par tocilizumab^e
Grade 2	Score ICE ^c 3-6 ou, diminution du niveau de conscience : se réveille à la voix	Suspendre Ordspono jusqu'à la résolution de l'ICANS^d • Traitement symptomatique selon le Grade 1.

Grade ^{a,b}	Présenter des symptômes ^b	Actions
		1 dose de dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse et réévaluer. Répéter toutes les 6 à 12 heures si nécessaire jusqu'à résolution ou retour à l'état initial. En cas de SRC concomitant, traiter également par tocilizumab.^e
Grade 3	Score ICE^c 0- 2 ou, diminution du niveau de conscience : se réveille uniquement à un stimulus tactile, ou des convulsions, soit : - toute crise clinique , focale ou généralisée, qui se résout rapidement, - ou - des crises non convulsives dans le tracé de l'électroencéphalogramme (EEG) qui disparaissent suite à une intervention, - ou - augmentation de la pression intracrânienne (ICP) : œdème focal/local sur une neuroimagerie	Arrêter définitivement Ordspono. - Traitement symptomatique selon le Grade 1. - Dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures ou méthylprednisolone 1 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 12 heures.^f En cas de SRC concomitant, traiter également par tocilizumab.^e
Grade 4	Score ICE^c 0 ou, diminution du niveau de conscience soit : - le patient (le patient ne peut pas être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs pour se réveiller, ou - stupeur ou coma, - ou - convulsions, soit : - crise prolongée (> 5 minutes), mettant en jeu le pronostic vital ou - crises cliniques ou électriques répétitives sans retour à l'état initial entre les crises, - ou - signes moteurs: - faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie,	Arrêter définitivement Ordspono. - Envisager des soins intensifs en fonction des indications cliniques, envisager une ventilation mécanique pour la protection des voies respiratoires. - Traitement symptomatique selon le Grade 1. - Corticoïdes à dose élevée.^{f, g} - En cas d'augmentation de la pression intracrânienne (PIC)/d'œdème cérébral, respecter les mesures des soins recommandés pour contrôler la PIC; envisager une consultation en neurochirurgie. En cas de SRC concomitant, traiter également par tocilizumab^e

Grade ^{a,b}	Présenter des symptômes ^b	Actions
	ou augmentation de la pression intracrânienne (PIC)/œdème cérébral, avec des signes/symptômes tels que : - œdème cérébral diffus à la neuroimagerie, ou - postures de décérébration ou de décortication, ou - paralysie du nerf crânien VI, ou - œdème papillaire, ou - triade de Cushing	
^a	Classer l'ICANS selon la notation consensuelle ASTCT ICANS.	
^b	Le grade ICANS est déterminé par l'événement le plus grave (score ICE, niveau de conscience, convulsions, signes moteurs, augmentation de la PIC/œdème cérébral) non imputable à une autre cause.	
^c	Si le patient peut être réveillé et capable d'effectuer l'évaluation ICE, évaluer : l'orientation (orientations sur l'année, le mois, la ville, l'hôpital = 4 points) ; nommer (nommer 3 objets, par exemple pointer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points) ; suivre des directives (par exemple, « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point) ; écriture (capacité à rédiger une phrase standard = 1 point) ; attention (compter de 100 à 0 par palier de 10 = 1 point). Si le patient ne peut pas être réveillé et incapable d'effectuer l'évaluation ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.	
^d	En cas de report de dose, se référer au ca Tableau 3 pour obtenir des informations concernant la reprise du traitement par Ordspono après un report de dose.	
^e	Tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse pendant 1 heure (ne pas dépasser 800 mg/dose).	
^f	Une prophylaxie antifongique est recommandée chez les patients recevant des corticoïdes pour le traitement du SRC et/ou de la toxicité neurologique, en fonction des indications cliniques.	
^g	Par exemple, méthylprednisolone 1 000 mg/jour par voie intraveineuse pendant 3 jours, suivi d'une réduction rapide.	

Autres réactions indésirables

Tableau 6 : Modifications de la dose en présence d'autres effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité	Modifications de la dose d'Ordspono
Réactions liées à la perfusion	Grade 2	Interrompre et prendre en charge de manière appropriée. Reprendre à un débit de perfusion de 50 % et augmenter selon la tolérance.
	Grade 3	Interrompre et prendre en charge selon la pratique clinique standard. Après résolution de l'événement, attendre 24 heures et répéter l'administration (réduire la dose de 50 % par rapport à la dose initiale pour les doses ≥ 2 mg).
	Grade 4	Arrêt définitif.
Infections	Grades 1 à 4	Suspendre Ordspono chez les patients présentant une infection active jusqu'à la résolution de l'infection. Pour le grade 4, envisager l'arrêt définitif d'Ordspono. ^a
Toxicité neurologique hors ICANS	Grade 2 ^b et 3	Suspendre Ordspono jusqu'à résolution des symptômes de toxicité neurologique à un grade 1 ou inférieur

Effet indésirable	Sévérité	Modifications de la dose d'Ordspono
		Fournir un traitement symptomatique et envisager une évaluation neurologique.
	Grade 4	Arrêter définitivement Ordspono.
Syndrome de lyse tumorale	Grade 3 et 4	Suspendre Ordspono et prendre en charge selon la pratique clinique standard. Après résolution complète : • Pour les doses $\leq 0,5$ mg, recommencer à partir de 0,2 mg (cycle 1, jour 1). En l'absence de récurrence, continuer avec le schéma posologique indiqué dans le Tableau 2. • Pour les doses ≥ 2 mg, reprendre à 50 % de la dernière dose reçue. En l'absence de récurrence, continuer avec le schéma posologique indiqué dans le tableau 2 sans reporter de doses. • En cas de réapparition d'un SLT, effectuer une prise en charge conformément aux recommandations de ce tableau. Maintenir un intervalle d'au moins 2 jours entre les doses consécutives jusqu'à la fin du cycle 1.
Neutropénie	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9/l$	Suspendre Ordspono jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit égal ou supérieur à $0,5 \times 10^9/l$. ^a
Thrombocytopénie	Nombre de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/l$	Suspendre Ordspono jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit supérieur ou égal à $50 \times 10^9/l$. ^a
Autres réactions indésirables	Autre réaction indésirable de grade 3	Suspendre Ordspono jusqu'à résolution complète, retour à un grade 1 ou au niveau initial, puis poursuivre l'administration. ^a
	Autre effet indésirable de grade 4	Arrêt définitif. Les patients présentant des anomalies des paramètres biologiques, transitoires, de grade 4 peuvent reprendre le traitement^a dès le retour à un grade 1 ou au niveau initial.
Les effets indésirables ont été évalués selon les critères NCI-CTCAE Version 4.03 dans l'Étude 1333 et Version 5.0 dans l'Étude 1625. ^a En cas de report de dose, se reporter au Tableau 3 pour les recommandations sur la reprise d'Ordspono après des reports de dose. ^b Le type de toxicité neurologique doit être pris en compte avant de décider de suspendre Ordspono.		

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Ordspono n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance

hépatique sévère (taux de bilirubine totale >3 à 10 x LSN et tout taux d'ASAT). Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Ordspono chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ordspono est destiné à un usage intraveineux uniquement après dilution.

- Le premier cycle d'Ordspono est administré en perfusion de 4 heures. Si Ordspono est toléré le Jour 1 du Cycle 2, la durée de la perfusion peut être réduite à 1 heure pour toutes les doses suivantes. Reportez-vous au Tableau 2.
- Ordspono doit être administré par perfusion intraveineuse via une ligne de perfusion dédiée.
- Ordspono ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus.
- Voir le Tableau 1 pour les prémédications et les post-médications.
- Pour les doses qui ne sont pas tolérées, consulter les Tableaux 4, 5 et 6 pour les directives de prise en charge.

Ordspono doit être dilué en utilisant une technique aseptique.

Pour les instructions concernant la dilution d'Ordspono avant administration, voir la rubrique 6.6. Les matériaux compatibles des tubulures sont également décrits dans la rubrique 6.6. Il est recommandé d'utiliser un filtre en polyéthersulfone (PES) de 0,2 micron ou 5 microns.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés. Si une solution d'albumine (humaine) est utilisée dans les cas suggérés à la rubrique 6.6, le nom et le numéro de lot doivent être clairement enregistrés pour assurer une traçabilité complète.

Syndrome de relargage des cytokines (SRC) et réactions liées à la perfusion (RLP)

Ordspono peut provoquer un syndrome de relargage des cytokines (SRC), qui peut être grave ou mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.8).

Les signes et les symptômes cliniques du SRC comprennent, sans s'y limiter, fièvre, hypotension, hypoxie, tachycardie, frissons, dyspnée et céphalées. Les événements de SRC sont survenus principalement au cours du Cycle 1. Une augmentation transitoire du taux des enzymes hépatiques a été observée chez les patients présentant un SRC. Se reporter aux rubriques 4.2 et 4.8 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge du SRC.

Un traitement selon le schéma thérapeutique progressif doit être commencé et des prémédications doivent être administrées pour réduire le risque de SRC et les patients doivent être surveillés en conséquence pour détecter un éventuel SRC consécutif à l'administration d'Ordspono. Le schéma thérapeutique progressif et les prémédications ont été mis en place pour atténuer le risque de SRC et doivent être suivis (voir rubrique 4.2).

Surveillance et prise en charge du SRC

Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme de SRC pendant et après l'administration d'Ordspono pour une prise en charge immédiate et doivent rester à proximité d'un établissement de soins qualifié pendant au moins 24 heures après l'administration de chaque dose pendant le schéma thérapeutique progressif d'Ordspono et après l'administration de la première dose complète. Au premier signe de SRC, les patients doivent être évalués en vue d'une hospitalisation, pris en charge conformément aux recommandations fournies dans le Tableau 4, et un traitement symptomatique doit être administré ; Ordspono doit être suspendu ou arrêté définitivement en fonction de la gravité. Il doit être conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes de SRC surviennent à tout moment.

Les patients qui présentent un SRC (ou d'autres effets indésirables qui altèrent la conscience) doivent être évalués et informés de ne pas conduire et de s'abstenir de faire fonctionner des machines lourdes ou potentiellement dangereuses jusqu'à la disparition des effets (voir rubrique 4.7).

Certaines manifestations des réactions liées à la perfusion (RLP) peuvent être cliniquement indiscernables des manifestations du SRC. Pour les RLP, suspendre le traitement, ralentir le débit de perfusion ou arrêter définitivement Ordspono en fonction de la gravité de la réaction (voir rubrique 4.2).

Infections graves

Ordspono peut provoquer des infections graves ou mortelles (voir rubrique 4.8).

Surveillance et prise en charge des infections graves

Les patients doivent être surveillés avant et pendant le traitement par Ordspono afin de déceler l'apparition d'infections bactérienne, fongique et l'apparition de nouvelles ou de réactivation d'infections virales et afin de les traiter de manière appropriée. Ordspono ne doit pas être administré en présence d'une infection active. La prudence est de rigueur lors de l'utilisation d'Ordspono chez des patients ayant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques. Administrer des antimicrobiens en prophylaxie, le cas échéant.

Un traitement prophylactique de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) est recommandé pour tous les patients. Un traitement prophylactique est recommandé pour les patients ayant des antécédents d'infections par le virus de l'herpès et d'infections par le cytomégalovirus (CMV). Un traitement antiviral est recommandé chez les patients présentant un résultat positif pour l'antigène de surface de l'hépatite B, les anticorps anti-nucléocapside du virus de l'hépatite B et/ou une charge virale mesurable. Des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) doivent être envisagées conformément aux directives.

Une neutropénie fébrile a été rapportée au cours du traitement par Ordspono. En cas de neutropénie fébrile, les patients doivent être examinés pour déceler une infection et pris en charge par une antibiothérapie, l'administration de solutés et la mise en place d'autres traitements symptomatiques, conformément aux directives locales.

Suspendre Ordspono ou envisager l'arrêt définitif d'Ordspono en fonction de la gravité (voir rubrique 4.2).

Toxicité neurologique

Des toxicités neurologiques comme le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), l'aphasie et l'encéphalopathie, qui peuvent être graves, sont apparues après un traitement par Ordspono.

Surveillance et prise en charge des toxicités neurologiques

Les patients doivent être surveillés pour déceler les signes et les symptômes de toxicité neurologique, être examinés, et doivent recevoir un traitement symptomatique ; suspendre ou arrêter définitivement Ordspono en fonction de la gravité (voir rubrique 4.2).

Il doit être conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes de toxicité neurologique.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Un SLT a été rapporté chez des patients recevant de l'odronextamab (voir rubrique 4.8). Les patients avec une charge tumorale élevée, des tumeurs à prolifération rapide, ou une insuffisance rénale, présentent un risque plus élevé de syndrome de lyse tumorale. Les patients à haut risque de SLT doivent être correctement hydratés et doivent recevoir un traitement prophylactique hypo-uricémiant (p. ex. allopurinol ou rasburicase) avant l'administration d'odronextamab.

Surveillance et prise en charge du SLT

Les patients doivent être surveillés pour déceler les signes et les symptômes de SLT, notamment les paramètres biochimiques sanguins et toute anomalie doit être prise en charge rapidement.

Pneumopathie/maladie pulmonaire interstitielle (MPI)

Des pneumonies/MPI, qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou s'avérer mortelles, ont été rapportées chez des patients recevant de l'odronextamab et elles doivent être envisagées en cas de symptômes respiratoires sans agent pathogène causal.

Carte patient

La carte patient décrit les signes et les symptômes fréquents du SRC et des toxicités neurologiques, y compris de l'ICANS et fournit des instructions sur quand un patient doit immédiatement consulter un médecin. Le prescripteur doit discuter des risques du traitement par Ordspono avec le patient. Les patients doivent recevoir la carte patient, avoir pour consigne de la porter sur eux en permanence et de la montrer à tous les professionnels de santé.

Vaccination

Les vaccins vivants et/ou vivants atténués ne doivent pas être administrés en même temps qu'Ordspono. Aucune étude n'a été menée chez des patients ayant récemment reçu des vaccins vivants.

Excipients

Ce médicament contient du polysorbate 80, qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'instauration d'un traitement par Ordspono entraîne une augmentation transitoire des cytokines qui peuvent inhiber les activités enzymatiques du CYP450. Le risque le plus élevé se situe pendant le Cycle 1 chez les patients qui reçoivent de façon concomitante des substrats du CYP450, en particulier ceux ayant un index thérapeutique étroit (p. ex., warfarine, ciclosporine ou théophylline). Lors de l'instauration d'un traitement par Ordspono chez des patients traités par des substrats du CYP450 ayant un index thérapeutique étroit, une surveillance thérapeutique doit être envisagée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Ordspono et pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Ordspono chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction ou le développement chez l'animal n'a été menée avec l'odronextamab. Les immunoglobulines G (IgG) humaines sont connues pour traverser la barrière placentaire ; par conséquent, l'odronextamab a le potentiel d'être transmis de la mère au fœtus en développement. D'après son mécanisme d'action, l'odronextamab peut provoquer des lésions fœtales, notamment une lymphopénie B, lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.1). Ordspono n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence d'odronextamab dans le lait maternel, sur les effets sur le nourrisson allaité ou sur les effets sur la production de lait. On sait que les IgG humaines peuvent être sécrétées dans le lait maternel. Les femmes doivent être informées de ne pas allaiter pendant le traitement par Ordspono et pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose en raison du risque potentiel d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de l'odronextamab sur la fertilité chez l'humain. Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur les organes de reproduction mâles ou femelles ni sur les paramètres de la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Ordspono a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients qui présentent un SRC (ou d'autres effets indésirables qui altèrent la conscience) doivent être évalués et informés de ne pas conduire et de s'abstenir de faire fonctionner des machines lourdes ou potentiellement dangereuses jusqu'à la disparition des effets.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : syndrome de relargage des cytokines (54 %), neutropénie (41 %), fièvre (39 %), anémie (38 %), thrombocytopénie (27 %), diarrhée (24 %), et COVID-19 (22 %).

Les effets indésirables sévères les plus fréquents (grade ≥ 3 selon les critères NCI CTCAE) étaient : neutropénie (34 %), anémie (19 %), thrombocytopénie (13 %), lymphopénie (12 %), pneumonie (10 %), leucopénie (9 %), COVID-19 (8 %), hypokaliémie (6 %) et hyperglycémie (5 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient : syndrome de relargage des cytokines (14 %), pneumonie (9 %), COVID-19 (9 %) et fièvre (6 %).

La fréquence d'interruption de la perfusion d'Ordspono en raison d'un effet indésirable était de 16 %.

La fréquence des arrêts de traitement dus à des effets indésirables était de 14 %. Les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement les plus fréquents étaient : COVID-19 (2,4 %), pneumonie (1,3 %) et encéphalopathie (0,8 %).

Tableau des réactions indésirables

Sauf indication contraire, les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues identifiées dans une population d'évaluation de la sécurité groupée de 372 patients ayant reçu de l'odronextamab en monothérapie dans deux études multicentriques en ouvert (Étude 1333 et Étude 1625), dont 153 patients atteints d'un LF r/r et 219 patients atteints d'un LDGCB r/r. L'exposition médiane à l'odronextamab était de 20,4 semaines (intervalle : 0,4 à 195,7 semaines) (voir rubrique 5.1).

Deux schémas thérapeutiques d'escalade de dose différents ont été utilisés pendant le développement. Le schéma thérapeutique d'escalade de dose a été modifié pour atténuer le risque de SRC après l'inclusion de 175 patients (74 atteints de LF r/r et 101 atteints de LDGCB r/r). Les données pour le SRC et les RLP sont rapportées chez 197 patients (79 atteints de LF r/r et 118 atteints de LDGCB r/r) ayant reçu le schéma thérapeutique progressif recommandé.

Les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 7 ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence

Tableau 7 : Effets indésirables chez les patients traités par Ordspono

Classe de système d'organes Terme préférentiel	Tous grades	Grades 3 ou 4
Infections et infestations		
COVID-19 ^a	Très fréquent	Fréquent
Pneumonie ^b	Très fréquent	Très fréquent
Infection à cytomégalo virus ^c	Très fréquent	Fréquent
Infection des voies respiratoires supérieures ^d	Très fréquent	Peu fréquent
Infection des voies urinaires	Très fréquent	Fréquent
Infection par le virus de l'herpès ^e	Très fréquent	Fréquent
Infection des voies respiratoires ^f	Fréquent	Fréquent
Infection fongique ^g	Fréquent	Peu fréquent
Sinusite	Fréquent	Peu fréquent
Septicémie ^h	Fréquent	Fréquent
Bactériémie	Fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	Très fréquent	Très fréquent
Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent
Thrombocytopénie	Très fréquent	Très fréquent
Leucopénie	Très fréquent	Fréquent
Lymphopénie	Très fréquent	Très fréquent

Neutropénie fébrile	Fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		
Syndrome de relargage des cytokines ⁱ	Très fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypokaliémie	Très fréquent	Fréquent
Diminution de l'appétit	Très fréquent	Peu fréquent
Hyperglycémie	Très fréquent	Fréquent
Hyponatrémie	Très fréquent	Fréquent
Hypophosphatémie	Très fréquent	Fréquent
Hypomagnésémie	Fréquent	Non rapporté
Hypoalbuminémie	Fréquent	Peu fréquent
Syndrome de lyse tumorale	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections psychiatriques		
Insomnie	Très fréquent	Peu fréquent
Modifications de l'état mental ^j	Fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	Peu fréquent
Neuropathie périphérique	Fréquent	Peu fréquent
Aphasie ^k	Peu fréquent	Peu fréquent
Neurotoxicité	Peu fréquent	Peu fréquent
Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires ^l	Peu fréquent	Non rapporté
Affections cardiaques		
Tachycardie	Fréquent	Fréquent
Affections vasculaires		
Hypotension	Très fréquent	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	Très fréquent	Non rapporté
Dyspnée	Très fréquent	Peu fréquent
Pneumopathie interstitielle	Fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	Très fréquent	Fréquent
Nausées	Très fréquent	Peu fréquent
Douleurs abdominales ^m	Très fréquent	Fréquent
Constipation	Très fréquent	Non rapporté
Vomissement	Très fréquent	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ⁿ	Très fréquent	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleurs musculosquelettiques	Très fréquent	Fréquent

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fièvre	Très fréquent	Fréquent
Fatigue ^o	Très fréquent	Fréquent
Œdème ^p	Très fréquent	Fréquent
Investigations		
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	Très fréquent	Fréquent
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	Très fréquent	Fréquent
Augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase	Fréquent	Fréquent
Augmentation du taux sanguin de bilirubine	Fréquent	Fréquent
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
Réaction liée à la perfusion ⁱ	Très fréquent	Fréquent
Les effets indésirables ont été classés selon les critères communs de terminologie pour les effets indésirables de l'Institut national du cancer (NCI-CTCAE) version 4.03 dans l'étude 1333 et version 5.0 dans l'étude 1625. Le SRC a été classé selon les critères de classification consensuelle de l'<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>, ASTCT) (Lee et al., 2019). ^a Comprend COVID-19 et pneumonie due à la COVID-19. ^b Comprend pneumonie bactérienne, fongique et virale, y compris celle due au CMV et PPJ. ^c Comprend infections à CMV, réactivations du CMV et virémie. ^d Comprend rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et infection virale des voies respiratoires supérieures. ^e Comprend infection par le virus de l'herpès et zona. ^f Comprend infections bactériennes et virales. ^g Comprend infections fongiques systémiques, des muqueuses et de la peau. ^h Comprend septicémie bactérienne, septicémie à <i>Pseudomonas</i>, septicémie et choc septique. ⁱ Les événements SRC et RLP ont été signalés à la discrétion de l'investigateur, avec une ligne directrice prenant en compte le moment de leur apparition depuis le début de la perfusion. Les données pour ces événements sont rapportées chez les patients traités avec le schéma thérapeutique progressif recommandé (N = 197). ^j Comprend modifications de l'état mental, troubles cognitifs, encéphalopathie, somnolence, état confusionnel, troubles de l'attention et désorientation. ^k Comprend aphasie et dysarthrie. ^l L'évaluation du grade de l'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (<i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy</i>, ICE) n'était pas systématiquement effectuée. ^m Comprend distension abdominale, gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute. ⁿ Comprend dermatite, érythème, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse et éruption cutanée toxique. ^o Comprend asthénie, fatigue, malaise et léthargie. ^p Comprend œdème localisé, œdème généralisé et œdème pulmonaire.		

Description de certains effets indésirables

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Chez les patients atteints d'un LF r/r traités avec le schéma thérapeutique d'escalade de doserecommandé, le taux de SRC était de 58 %, dont SRC de grade 1 (47 %), SRC de grade 2 (10 %) et SRC de grade 3 (1,3 %). Un SRC récurrent est survenu chez 32 % des patients atteints d'un LF r/r.

Chez les patients atteints d'un LDGCB r/r traités avec le schéma thérapeutique progressif recommandé, le taux de SRC était de 52 %, dont SRC de grade 1 (35 %), SRC de grade 2 (16 %) et SRC de grade 3 (0,8 %). Un SRC récurrent est survenu chez 20 % des patients atteints d'un LDGCB r/r.

Chez les patients atteints d'un LF r/r ou d'un LDGCB r/r (combinés) traités avec le schéma thérapeutique d'escalade thérapeutique recommandée, 24 % ont présenté un SRC après le Jour 1 ou 2 du Cycle 1, 29 % ont présenté un SRC après le Jour 8 ou 9 du Cycle 1, et 26 % ont présenté un SRC après le Jour 15 ou 16 du Cycle 1. À partir du Cycle 2, 22 % des patients ont présenté un SRC. À partir du Cycle 3, 4,6 % des patients ont présenté un SRC. Avec la poursuite de l'administration d'Ordspono, l'incidence et la sévérité du SRC ont diminué.

Parmi les patients ayant présenté un SRC, 96 % ont présenté un événement de SRC initial pendant l'augmentation de dose ou avec la première dose de 80 mg pour le LF r/r ou avec la dose de 160 mg pour le LDGCB r/r ; 3,7 % ont présenté leur premier événement de SRC après leur deuxième dose de 80 mg pour le LF r/r ou avec la dose de 160 mg pour le LDGCB r/r.

Le délai médian d'apparition du SRC à partir de la fin de la perfusion pour toutes les doses dans le groupe combiné de patients traités avec le schéma thérapeutique progressif recommandé était de 19,8 heures (intervalle : -3,4 heures à 9 jours). Le délai médian d'apparition du SRC à compter de la fin de la perfusion du Jour 1 ou du Jour 2 du Cycle 1 était de 6 heures (intervalle : -2,4 heures à 4 jours), du Jour 8 ou du Jour 9 du Cycle 1 était de 22 heures (intervalle : 3,7 heures à 5 jours), et du Jour 15 ou du Jour 16 du Cycle 1 était de 22 heures (intervalle : -3,4 heures à 9 jours). Une augmentation transitoire des taux des enzymes hépatiques (ALAT ou ASAT >3 x LSN) est apparue simultanément avec un SRC chez 6,5 % des patients atteints de SRC. Un patient (0,5 %) a arrêté le traitement à cause d'un SRC.

99 % des événements de SRC se sont résolus, et la durée médiane du SRC était de 2 jours (intervalle : 1 à 10 jours).

24 % des patients traités avec le schéma thérapeutique d'escalade de dose recommandée ont reçu du tocilizumab, 26 % des corticoïdes et 13 % ont reçu du tocilizumab ainsi que des corticoïdes pour traiter le SRC.

Des hospitalisations dues au SRC chez les patients traités avec le schéma thérapeutique progressif recommandé sont survenues chez 14 % des patients, et la durée médiane était de 2,0 jours (intervalle de 1,0 à 9,0 jours).

Infections graves

Chez les 153 patients atteints d'un LF r/r ayant reçu Ordspono, des infections graves sont survenues chez 44 %, avec des infections de grade 3 chez 27 % et des infections de grade 4 chez 2,6 % des patients. Des infections fatales dans les 90 jours suivant l'administration de la dernière dose sont survenues chez 8 % (13/153) des patients, et parmi ces infections, 62 % (8/13) étaient dues à la COVID-19. Les infections graves de grade 3 ou supérieur les plus fréquentes étaient : COVID-19 (9 %), pneumonie (8 %), pneumonie due à la COVID-19 (7 %), infection à cytomégalo virus (3,3 %), infection des voies urinaires (2,6 %), septicémie (2,6 %) et réactivation de l'infection à cytomégalo virus (2,0 %).

Chez 219 patients atteints d'un LDGCB r/r ayant reçu Ordspono, des infections graves sont survenues chez 33 % des patients, avec des infections de grade 3 chez 20 % et des infections de grade 4 chez 0,9 % des patients. Des infections fatales dans les 90 jours suivant l'administration de la dernière dose sont survenues chez 9 % (19/219) des patients, et parmi ces infections, 42 % (8/19) étaient dues à la COVID-19. Les infections graves de grade 3 ou supérieur les plus fréquentes étaient : pneumonie (10 %), COVID-19 (6 %), pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (3,7 %), septicémie (3,2 %) et pneumonie due à la COVID-19 (2,7 %).

Toxicité neurologique

Chez 372 patients atteints d'un LF r/r ou d'un LDGCB r/r qui ont reçu ORDSPONO, les toxicités neurologiques les plus fréquentes de tout grade étaient les céphalées (13 %), les vertiges (8 %), l'anxiété (4,3 %), un état confusionnel (3,5 %), et une encéphalopathie (3 %). Des effets indésirables neurologiques de grade 3 ou 4 sont apparus chez 7 % des patients. Un cas d'ICANS (grade 2) a été rapporté chez un patient (0,3 %).

Syndrome de lyse tumorale

Chez 372 patients atteints d'un LF r/r ou d'un LDGCB r/r qui ont reçu ORDSPONO, un SLT a été rapporté chez 0,5 % des patients (N = 2) ; les deux événements étaient de grade 3. Pour ces événements, le SLT est apparu le Jour 2 et le Jour 7, et les deux ont disparu en 2 jours.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage, à une dose correspondant à plus de deux fois la dose recommandée, a été rapporté chez des patients recevant Ordspono. Certains de ces patients ont présenté des symptômes compatibles avec les risques connus d'Ordspono (voir rubrique 4.8). En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'instaurer un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques ; autres anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, Code ATC : L01FX34

Mécanisme d'action

L'odronextamab est un anticorps bispécifique humain de type IgG4 qui se lie au CD20, un antigène de surface des lymphocytes B présent sur les lymphocytes B normaux et malins, et au CD3, un antigène des lymphocytes T associé au complexe récepteur des lymphocytes T. L'engagement simultané des deux bras de l'odronextamab entraîne la formation d'une synapse entre le lymphocyte T et la cellule exprimant CD20, ce qui entraîne l'activation des lymphocytes T et la génération d'une réponse cytotoxique polyclonale des lymphocytes T, ce qui entraîne une lyse réorientée des cellules ciblées, notamment les lymphocytes B malins.

Effets pharmacodynamiques

Nombre de lymphocytes B circulants

Après l'administration des doses recommandées d'odronextamab, le nombre médian des lymphocytes B circulants a diminué jusqu'à atteindre des taux indétectables (<1 cellule/microlitre) à la Semaine 4 (Jour 1 du Cycle 2, après la première dose de 80 mg pour le LF r/r ou la dose de 160 mg pour le LDGCB r/r) administrée à des patients ayant un taux de lymphocytes B détectable à l'entrée dans l'étude. La déplétion en lymphocytes B s'est maintenue, tandis que les patients étaient toujours sous traitement.

Taux des cytokines

Les taux sériques des cytokines (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α et IFN- γ) ont été mesurés. Une augmentation transitoire des cytokines circulantes a été observée à des niveaux de dose de 0,2 mg et plus. Après l'administration du schéma thérapeutique d'escalade de dose d'odronextamab recommandé, l'augmentation la plus importante des taux systémiques de cytokines a été observée dans les 24 heures suivant chaque perfusion intraveineuse au cours du Cycle 1, observée généralement au cours des deux premières semaines. Les taux élevés de cytokines sont globalement revenus à la valeur initiale avant la perfusion suivante pendant la période d'augmentation progressive de la dose (Cycle 1). Un relargage limité de cytokines a été observé après les doses suivantes.

Immunogénicité

Pendant le traitement dans l'étude 1625 et l'étude 1333, des anticorps anti-odronextamab (AAM) ont été détectés chez 1,5 % (6/400) des patients. Aucun anticorps neutralisant n'a été observé. Aucune preuve d'impact des AAM sur la pharmacocinétique ou la sécurité d'emploi n'a été observée, mais les données sont encore limitées.

Efficacité et sécurité cliniques

Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire (LF r/r)

L'efficacité d'Ordspono a été évaluée chez 128 patients atteints d'un LF r/r (d'après la classification de l'OMS 2017) dans une étude en ouvert, multicentrique, non randomisée, à plusieurs cohortes : étude 1625. Dans l'essai, étaient inclus des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire de grade 1 à 3a histologiquement confirmé, ayant rechuté ou étant devenus réfractaires après au moins 2 lignes antérieures de traitement systémique, incluant un anticorps anti-CD20 et un agent alkylant. Dans cette étude, étaient inclus des patients présentant une fonction adéquate de la moelle osseuse et des organes. Dans l'étude, les patients présentant une atteinte du système nerveux central (SNC) ou ayant reçu précédemment une greffe allogénique de cellules souches, étaient exclus.

Après l'augmentation progressive de la dose au cours du Cycle 1, les patients ont été traités par une dose de 80 mg d'Ordspono par semaine jusqu'à la fin du cycle 4, puis par une dose de 160 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les patients ayant maintenu une réponse complète (RC) pendant 9 mois sont passés d'une dose d'entretien de 160 mg toutes les 2 semaines à une dose de 160 mg toutes les 4 semaines.

Parmi les 128 patients atteints d'un LF r/r dans l'étude 1625, l'âge médian était de 61 ans (tranche d'âge : 22 à 84 ans), 38 % étaient âgés de 65 ans ou plus, 53 % étaient des hommes, 62 % étaient caucasiens, 27 % étaient asiatiques, 51 % avaient un indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (IP ECOG) de 0 et 48 % avaient un IP ECOG de 1. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (intervalle : 2 à 13), 72 % des patients avaient une maladie réfractaire à la dernière ligne de traitement, 74 % étaient réfractaires à un anticorps anti-CD20 dans une ligne de traitement antérieure et 42 % étaient doublement réfractaires (anticorps anti-CD20 et agents alkylants) dans n'importe quelle ligne de traitement. Quatorze pour cent des patients avaient déjà reçu un inhibiteur de la PI3K, 13 % avaient déjà reçu du lénalidomide en association avec du rituximab, 26 % avaient un score à l'indice pronostique international du lymphome folliculaire (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI) de 2 (intermédiaire) et 58 % avaient un score FLIPI de 3 à 5 (élevé), 14 % avaient une maladie à forte masse tumorale, 49 % avaient eu une progression de la maladie dans les 24 mois (progression of disease within 24 months, POD24), et 30 % avaient reçu précédemment une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

L'efficacité a été établie sur la base du critère d'évaluation principal de l'efficacité, à savoir le taux de réponse objective (TRO) et le critère d'évaluation secondaire, à savoir la durée de réponse (DR), évaluée par un comité d'examen central indépendant (CEI) selon les critères de Lugano 2014 (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de LF r/r dans l'Étude 1625

Critères d'évaluation de l'efficacité	Ordspono (N = 128)
Taux de réponse objective (TRO) % (n) (IC à 95 %)	80 % (103) (73, 87)
Taux de réponse complète (RC), % (n) (IC à 95 %)	73 % (94) (65, 81)
Taux de réponse partielle (RP), % (n) (IC à 95 %)	7 % (9) (3,3, 13)
Durée de réponse (DR)^a	N = 103
Patients avec événement, % (n)	42 % (43)
Médiane, mois (IC à 95 %)	23 (18, NE)
Durée de la réponse complète (DRC)^b	N = 94
Patients avec événement, % (n)	38 % (36)
Médiane, mois (IC à 95 %)	25 (20, NE)
IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable. ^a La DR est définie comme le délai entre la survenue initiale d'une RP ou RC documentée et le moment où le patient présente un événement (progression documentée de la maladie ou décès toutes causes confondues, selon la première éventualité). ^b La DRC est définie comme le délai entre la survenue initiale d'une RC documentée et le moment où le patient présente un événement (progression documentée de la maladie ou décès toutes causes confondues, selon la première éventualité).	

La première évaluation de la réponse a eu lieu à 12 semaines. Le délai médian jusqu'à la première réponse était de 2,7 mois (intervalle : 1,8 à 7,9 mois) et le délai médian jusqu'à la première réponse complète était de 2,7 mois (intervalle : 2,3 à 7,9 mois).

Le suivi médian pour la DR était de 17,6 mois (IC à 95% : 14,8, 29 mois).

Lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire (LDGCB r/r)

L'efficacité d'Ordspono a été évaluée chez 187 patients atteints d'un LDGCB r/r (d'après la classification de l'OMS 2017) dans deux études en ouvert, multicentriques, non randomisées, à cohortes multiples : Étude 1625 (n = 127) et étude 1333 (n = 60). Dans les deux essais, étaient inclus des patients adultes atteints d'un LDGCB r/r après au moins 2 lignes de traitement systémique antérieures, incluant un anticorps anti-CD20 et un agent alkylant. Dans l'étude 1333, étaient inclus des patients dont la maladie avait progressé après un traitement par cellules CAR-T. Dans les deux études, étaient inclus des patients présentant une fonction adéquate de la moelle osseuse et des organes. Les patients présentant une atteinte du système nerveux central (SNC) ou ayant reçu précédemment une greffe de cellules souches allogénique étaient exclus.

Après l'augmentation progressive de la dose au cours du Cycle 1, les patients ont été traités par une dose de 160 mg d'Ordspono par semaine jusqu'à la fin du Cycle 4, puis par une dose de 320 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les patients ayant maintenu une RC pendant 9 mois sont passés d'une dose de 320 mg toutes les 2 semaines à une dose de 320 mg toutes les 4 semaines.

Étude 1625 : patients naïfs de traitement par cellules CAR-T pour le LDGCB r/r

Parmi les 127 patients atteints d'un LDGCB r/r dans l'étude 1625, l'âge médian était de 67 ans (tranche d'âge : 24 à 88 ans), 57 % étaient âgés de 65 ans ou plus, 60 % étaient des hommes, 48 % étaient caucasiens, 42 % étaient asiatiques, 32 % avaient un IP ECOG de 0 et 68 % avaient un IP ECOG de 1. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (intervalle : 2 à 8). Dans 76 % des cas, le diagnostic était un LDGCB de novo, dans 19 % des cas, un LDGCB transformé à partir d'un lymphome indolent et dans 6 % des cas, une transformation de Richter. Parmi ces patients, 87 % présentaient une maladie réfractaire à la dernière ligne de traitement, 55 % présentaient une maladie réfractaire primaire, 91 % étaient atteints d'un LDGCB NOS, 9 % étaient atteints d'un lymphome à cellules B de haut grade avec réarrangements « double hit » ou « triple hit » des gènes (réarrangements du gène MYC avec gène BCL2 et/ou gène BCL6), 56 % avaient un indice pronostique international (IPI) de 3 (élevé - intermédiaire) à 5 (élevé), 44 % étaient atteints d'un LDGCB de type activé B (activated B-cell-like, ABC)/non centro-folliculaire (non-germinal centre B-cell, non-GCB), 78 % étaient réfractaires à un anticorps anti-CD20 dans une ligne de traitement antérieure, 65 % étaient doublement réfractaires (à un anticorps anti-CD20 et aux agents alkylants) dans n'importe quelle ligne de traitement, et 17 % avaient déjà reçu une GCSH.

L'efficacité a été établie sur la base du critère d'évaluation principal de l'efficacité, à savoir le taux de réponse objective (TRO) et le critère d'évaluation secondaire, à savoir la durée de réponse (DR), évalués par un comité d'examen central indépendant (CEI) à l'aide des critères de Lugano 2014 (voir Tableau 9).

Tableau 9 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un LDGCB r/r dans l'étude 1625

Critères d'évaluation de l'efficacité	Ordspono (N = 127)
Taux de réponse objective (TRO) % (n) (IC à 95 %)	52 % (66) (43, 61)
Taux de réponse complète (RC), % (n) (IC à 95 %)	31 % (40) (24, 40)
Taux de réponse partielle (RP), % (n) (IC à 95 %)	20 % (26) (14, 29)
Durée de réponse (DR)^a	N = 66
Patients avec événement, % (n)	61 % (40)
Médiane, mois (IC à 95 %)	11 (5, 25)
Durée de la réponse complète (DRC)^b	N = 40
Patients avec événement, % (n)	50 % (20)
Médiane, mois (IC à 95 %)	18 (10, NE)
IC = intervalle de confiance ; K-M = Kaplan-Meier ; NE = non évaluable. ^a La DR est définie comme le délai entre la survenue initiale d'une RP ou RC documentée et le moment où le patient présente un événement (progression documentée de la maladie ou décès toutes causes confondues, selon la première éventualité). ^b La DRC est définie comme le délai entre la survenue initiale d'une RC documentée et le moment où le patient présente un événement (progression documentée de la maladie ou décès toutes causes confondues, selon la première éventualité).	

La première évaluation de la réponse a eu lieu à 12 semaines. Le délai médian jusqu'à la première réponse était de 2,6 mois (intervalle : 0,8 à 6,4 mois) et le délai médian jusqu'à la première réponse complète était de 2,6 mois (intervalle : 1,4 à 8,1 mois).

Le suivi médian pour la DR était de 30 mois (IC à 95% : 14,7, 32,2 mois).

Étude 1333 : LDGCB r/r après un traitement par cellules CAR-T

Dans l'étude 1333, parmi les 60 patients atteints d'un LDGCB r/r ayant rechuté ou étant réfractaires à un traitement par cellules CAR-T, l'âge médian était de 63 ans (tranche d'âge : 27 à 82), 45 % étaient

âgés de 65 ans ou plus, 65 % étaient des hommes, 77 % étaient caucasiens, 3,3 % étaient noirs, 8 % étaient asiatiques, 23 % avaient un IP ECOG de 0, et 77 % un IP ECOG de 1. Le nombre médian de traitements systémiques antérieurs était de 3 (intervalle : 2 à 9), et 72 % étaient réfractaires à un traitement par cellules CAR-T, quelle que soit la ligne de traitement.

L'efficacité a été établie en se basant sur le critère d'évaluation principal de l'efficacité, à savoir le taux de réponse objective (TRO) et le critère d'évaluation secondaire, à savoir la durée de réponse (DR), évalués par un comité d'examen central indépendant (CEI) à l'aide des critères de Lugano 2014 (voir Tableau 10).

Tableau 10 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un LDGCB r/r dans l'étude 1333

Critères d'évaluation de l'efficacité	Ordspono (N = 60)
Taux de réponse objective (TRO) % (n) (IC à 95 %)	48 % (29) (35, 62)
Réponse complète (RC), % (n) (IC à 95 %)	32 % (19) (20, 45)
Réponse partielle (RP), % (n) (IC à 95 %)	17 % (10) (8, 29)
Durée de réponse (DR)^a	N = 29
Patients avec événement, % (n)	38 % (11)
Médiane, mois (IC à 95 %)	15 (3, NE)
IC = intervalle de confiance ; K-M = Kaplan-Meier ; NE = non évaluable. ^a La DR est définie comme le délai entre la survenue initiale d'une RP ou RC documentée et le moment où le patient présente un événement (progression documentée de la maladie ou décès toutes causes confondues, selon la première éventualité).	

La durée médiane du suivi pour la DR était de 15 mois (IC à 95 % : 4,3, 16,3 mois).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ordspono dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs malignes à cellules B matures (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Approbation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) de l'odronextamab a été caractérisée chez des patients atteints d'un lymphome B non hodgkinien (LNH-B) sur une plage de doses allant de 0,03 mg à 320 mg après une perfusion intraveineuse. Pendant la période d'augmentation progressive de la dose, l'élimination de l'odronextamab dépend de la concentration et du temps. À mesure que les niveaux de dose augmentent avec la poursuite du traitement jusqu'à ≥ 80 mg, le profil PK de l'odronextamab devient linéaire et proportionnel à la dose à l'état d'équilibre. Les paramètres d'exposition à des doses ≥ 80 mg étaient approximativement proportionnels à la dose (voir Tableau 11). La PK était similaire dans les populations de patients atteints de LNH-B évaluées.

Tableau 11: Paramètres d'exposition prévus de la dose recommandée d'odronextamab

	C_{max} (mg/l)^a	C_{min} (mg/l)^a	ASCτ (mg*jour/l)^{a,b}
Lymphome folliculaire			
80 mg par semaine (Semaine 12, Cycle 4, Jour 15)	44,7 (18,4, 71,4)	28,8 (8,55, 47,9)	238 (88,1, 389)
160 mg toutes les 2 semaines (à l'état d'équilibre, semaines 24 à 26)	67,9 (29,8, 105)	32,6 (6,95, 55,6)	600 (216, 954)
Lymphome diffus à grandes cellules B			
160 mg par semaine (Semaine 12, Cycle 4, Jour 15)	98,2 (49,2, 151)	66,9 (27,6, 103)	544 (254, 825)
320 mg toutes les 2 semaines (à l'état d'équilibre, semaines 24 à 26)	147 (82,2, 223)	77,9 (35,2, 126)	1 380 (672, 2 090)
^a Les valeurs correspondent aux médianes et 5e et 95e percentiles issues d'une simulation de 507 patients atteints de LNH-B.			
^b ASCτ pour l'intervalle d'administration spécifié.			

Distribution

La moyenne géométrique estimée (CV %) du volume de distribution à l'état d'équilibre (Vd_{ss}) de l'odronextamab est de 9,34 l (CV % 48,5).

Biotransformation

L'odronextamab devrait être métabolisé en petits peptides par les voies cataboliques.

Élimination

L'élimination de l'odronextamab est médiée par deux processus parallèles, un processus catabolique, linéaire et non saturable, et une voie médiée par la cible, non linéaire et saturable, avec une clairance plus élevée à des doses plus faibles.

Après l'administration de la dernière dose de 160 mg toutes les 2 semaines. à l'état d'équilibre, le délai pour atteindre une limite inférieure de quantification (LIdQ, 0,00313 mg/l) était de 19 semaines, et le délai pour atteindre 1 % de la C_{max} médiane d'une dose de 160 mg toutes les 2 semaines. était de 12 semaines.

Après l'administration de la dernière dose de 320 mg toutes les 2 semaines à l'état d'équilibre, le délai pour atteindre une LIdQ, (0,00313 mg/l) était de 24 semaines, et le délai pour atteindre 1 % de la C_{max} médiane d'une dose de 320 mg toutes les 2 semaines était de 16 semaines.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative au niveau de l'exposition à l'odronextamab n'a été observée en fonction de l'âge (22 à 89 ans ; N = 507), du sexe, de l'origine ethnique [caucasienne (N = 316), asiatique (N = 129) ou noire (N = 7)], du poids corporel, de l'insuffisance rénale ou de l'insuffisance hépatique légère à modérée.

Insuffisance rénale

L'analyse de pharmacocinétique de population de l'odronextamab a montré que la clairance de la créatinine (ClCr) n'affectait pas la pharmacocinétique de l'odronextamab. Aucune différence cliniquement significative au niveau de l'exposition à l'odronextamab n'a été observée chez les patients ayant une fonction rénale normale et présentant une insuffisance rénale légère (N = 178 ; ClCr ≥60 à <90 mL/min), modérée (N = 110 ; ClCr ≥30 à <60 mL/min) et sévère (N = 4 ; ClCr ≥15 à <30 mL/min).

Insuffisance hépatique

Aucune différence cliniquement significative au niveau de l'exposition à l'odronextamab n'a été observée chez les patients ayant une fonction hépatique normale et présentant une insuffisance hépatique légère (N = 78 ; taux de bilirubine totale >LSN à 1,5 x LSN ou taux d'ASAT >LSN) et modérée (N = 5 ; taux de bilirubine totale >1,5 à 3 x LSN et tout taux d'ASAT). Les effets d'une insuffisance hépatique sévère (taux de bilirubine totale >3 à 10 x LSN et tout taux d'ASAT) sur la PK de l'odronextamab sont inconnus.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de cancérogenèse ou de génotoxicité n'a été menée avec l'odronextamab.

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer les effets potentiels de l'odronextamab sur la fertilité. Aucun effet indésirable sur les organes de reproduction mâles ou femelles et aucun effet sur l'analyse du sperme ou sur les cycles menstruels n'ont été observés dans une étude de toxicologie à doses répétées de 16 semaines chez des singes cynomolgus.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction ou le développement chez l'animal n'a été menée avec l'odronextamab. D'après son mécanisme d'action, l'odronextamab peut provoquer une lymphopénie B foétale qui peut avoir des effets délétères sur le fœtus et un SRC transitoire qui peut avoir des effets délétères sur le maintien de la grossesse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Monochlorhydrate de L-histidine monohydraté
Saccharose
Polysorbate 80 (E433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Solution diluée

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour la solution pour perfusion diluée d'Ordspono de la manière suivante :

- au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pour toutes les doses pendant 24 heures au maximum.
- à température ambiante (entre 20 et 25 °C) pendant 6 heures maximum pour la dose de 0,2 mg avec albumine (humaine).
- à température ambiante (entre 20 et 25 °C) pendant 12 heures maximum pour les doses de 0,5 mg ou supérieures.

Jeter la solution pour perfusion diluée si la durée de conservation dépasse ces limites.

Conserver la solution pour perfusion à l'abri de la lumière.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution à diluer pour perfusion, 2 mg

1 ml de solution à diluer pour perfusion dans un flacon en verre incolore de type I, de 2 ml, muni d'un bouchon en chlorobutyle gris avec revêtement et capsule d'étanchéité en aluminium avec opercule flipp-off bleu foncé contenant 2 mg d'odronextamab.

Boîte d'un flacon.

Solution à diluer pour perfusion, 80 mg

4 ml de solution à diluer pour perfusion dans un flacon en verre incolore de type I, de 10 ml, muni d'un bouchon en chlorobutyle gris avec revêtement et capsule d'étanchéité en aluminium avec opercule flipp-off vert clair contenant 80 mg d'odronextamab.

Boîte d'un flacon.

Solution à diluer pour perfusion, 320 mg

16 ml de solution à diluer pour perfusion dans un flacon en verre incolore de type I, de 20 ml, muni d'un bouchon en chlorobutyle gris avec revêtement et capsule d'étanchéité en aluminium avec opercule flipp-off blanc contenant 320 mg d'odronextamab.

Boîte d'un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions générales

Respecter une technique aseptique appropriée pendant toute la manipulation de ce médicament.

Ordspono ne contient pas de conservateur et est destiné à un usage unique uniquement. Jeter toute partie inutilisée restant dans le flacon. Ne pas secouer.

Instructions pour la dilution

Inspecter à l'œil nu pour détecter la présence de particules et une coloration anormale avant l'administration. Ordspono se présente sous la forme d'une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle. Jeter le flacon si la solution est trouble, de couleur anormale ou contient des particules.

Préparation de la dose de 0,2 mg

- Préparer l'albumine (humaine) dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans une poche pour injection intraveineuse de 100 ml [chlorure de polyvinyle (PVC) ou polyoléfine (PO)] conformément au Tableau 12 ci-dessous.
 - **Remarque :** l'albumine (humaine) n'est requise que pour la dose de 0,2 mg afin d'empêcher l'adsorption de l'odronextamab sur le filtre de la poche pour perfusion intraveineuse. Lorsque l'albumine (humaine) est utilisée, veuillez consulter le paragraphe « Traçabilité » à la rubrique 4.4.
- La concentration finale en albumine (humaine) doit être de 0,04 %.

Tableau 12 : Exemples de concentration et de volumes d'albumine (humaine) requis pour la dose de 0,2 mg

Concentration d'albumine (humaine) ^a	Volume d'albumine (humaine) à ajouter à une poche pour perfusion de 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml
^a Albumine (humaine) : utiliser la concentration en fonction de la disponibilité locale. Les exemples comprennent, sans s'y limiter, les concentrations suivantes : 5 %, 20 % ou 25 %.	

- Mélanger l'albumine (humaine) et la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) en retournant délicatement la poche. Ne pas secouer.
- Se procurer 1 flacon d'Ordspono 2 mg.
- Prélever 0,1 ml dans le flacon Ordspono 2 mg à l'aide d'une seringue de 1 ml et l'ajouter dans la poche pour perfusion intraveineuse de 100 ml préparée.
- Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas secouer.

Préparation de la dose de 0,5 mg

- Se procurer une poche pour perfusion intraveineuse de 50 ml (PVC ou PO) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
- Se procurer 1 flacon d'Ordspono 2 mg.
- Prélever 0,25 ml dans le flacon Ordspono 2 mg à l'aide d'une seringue de 1 ml et l'ajouter dans la poche pour perfusion intraveineuse de 50 ml.
- Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas secouer.

Préparation d'une dose de 1 mg ou supérieure

- Se procurer une poche pour perfusion intraveineuse de 50 ml ou 100 ml (PVC ou PO) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
- Se procurer le nombre de flacons nécessaire et prélever le volume approprié d'Ordspono.
 - Se reporter au Tableau 13 pour le volume spécifique pour la dose prévue.
 - Se reporter au Tableau 14 pour le volume spécifique pour les modifications de dose (voir rubrique 4.2).
- Ajouter le volume approprié d'Ordspono à la poche pour perfusion intraveineuse.
- Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas secouer.

Tableaux récapitulatifs pour la dilution avant administration

Tableau 13 : Volumes Ordspono à ajouter à la poche pour perfusion (doses standard)

Dose d'Ordspono (mg)	Quantité d'Ordspono par flacon (mg)	Concentration du flacon (mg/ml)	Volume total d'Ordspono pour préparer la dose (ml)	Albumine (humaine) nécessaire	Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), volume de la poche pour perfusion (PO ou PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Oui	100
0,5	2	2	0,25	Non	50
2	2	2	1	Non	50 ou 100
10	2	2	5	Non	50 ou 100
80	80	20	4	Non	50 ou 100
160	80	20	8	Non	50 ou 100
320	320	20	16	Non	50 ou 100

Tableau 14 : Autres volumes d'Ordspono à ajouter à la poche pour perfusion pour les modifications de dose

Dose d'Ordspono (mg)	Quantité d'Ordspono par flacon (mg)	Concentration du flacon (mg/ml)	Volume total d'Ordspono (ml)	Albumine (humaine) nécessaire	Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), volume de la poche pour perfusion (PO ou PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Non	50 ou 100
5	2	2	2,5	Non	50 ou 100
40	80	20	2	Non	50 ou 100

Pour les conditions de conservation de la solution diluée dans les poches pour perfusion, voir rubrique 6.3.

Mode d'administration

Ordspono est destiné à un usage intraveineux uniquement après dilution. Ordspono doit être dilué en utilisant une technique aseptique.

- Le premier cycle d'Ordspono est administré en perfusion de 4 heures. Si Ordspono est toléré le Jour 1 du Cycle 2, la durée de la perfusion peut être réduite à 1 heure pour toutes les doses suivantes.
- Ordspono doit être administré par perfusion intraveineuse via une ligne de perfusion dédiée.
- Ordspono ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus.
- Voir le Tableau 1 pour les prémédications et les post-médications.

- Pour les doses qui ne sont pas tolérées, consulter les Tableaux 4, 5 et 6 pour les directives de prise en charge.

Après avoir dilué Ordspiono conformément aux instructions ci-dessus, administrer de la manière suivante :

- connecter la poche pour perfusion intraveineuse préparée contenant la solution finale d'Ordspiono à une tubulure intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC), en PVC revêtu de polyéthylène (PE) ou en polyuréthane (PU). Il est recommandé d'utiliser un filtre en polyéthersulfone (PES) de 0,2 ou 5 microns.
- amorcer avec Ordspiono jusqu'à l'extrémité de la tubulure intraveineuse.
- ne pas mélanger Ordspiono avec d'autres médicaments et ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne intraveineuse.
- à la fin de la perfusion d'Ordspiono, rincer la ligne de perfusion avec un volume adéquat de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour s'assurer que tout le contenu de la poche de perfusion a été administré.

Élimination

La libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisée. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées et avec les déchets ménagers.

Les points suivants doivent être strictement respectés concernant l'utilisation et l'élimination des seringues et autres objets piquants et tranchants :

- les aiguilles et les seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- placer toutes les aiguilles et seringues usagées dans un récipient pour objets tranchants (récipient jetable résistant aux perforations).

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

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

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

Date de première autorisation : 22 août 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veillera à ce que, dans chaque État membre où Ordspono est commercialisé, tous les patients/soignants qui sont censés utiliser Ordspono aient accès à la carte patient qui donnera des informations et des explications aux patients sur les risques du syndrome de relargage des cytokines (SRC) et les toxicités neurologiques dont le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS). La carte patient contient également des informations importantes pour les professionnels de santé qui traitent le patient recevant Ordspono concernant la possibilité de la survenue d'un SRC et d'une toxicité neurologique, y compris d'un ICANS.

- **La carte patient** doit contenir les messages clés suivants :
 - une description des principaux signes et symptômes du SRC et des toxicités neurologiques , y compris l'ICANS.
 - Instructions selon lesquelles le patient doit rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 24 heures après l'administration de chaque dose dans le cadre du schéma d'escalade de dose d'Ordspono et après la première dose complète.
 - une description du moment où il convient de consulter un professionnel de santé en urgence ou de demander une aide d'urgence, en cas d'apparition de signes et de symptômes de ou de toxicité neurologique , y compris l'ICANS.
 - les coordonnées du médecin prescripteur.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14a(4) du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de fournir des preuves supplémentaires de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de l'odronextamab dans le lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira les résultats de l'étude R1979-HM-2299, un essai de phase 3, randomisé, en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'odronextamab par rapport au traitement standard chez des participants atteints d'un lymphome non-hodgkinien à cellules B agressif en rechute ou réfractaire.	Novembre 2028
Afin de fournir des preuves supplémentaires de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de l'odronextamab dans le lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira les résultats de l'étude R1979-ONC-22102, un essai randomisé de phase 3, en ouvert, visant à comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'odronextamab en association avec le lénalidomide par rapport au rituximab en association avec le lénalidomide chez des participants en rechute ou réfractaires atteints d'un lymphome folliculaire et d'un lymphome de la zone marginale.	Septembre 2031

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

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

Ordspono 2 mg, solution à diluer pour perfusion
odronextamab

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

Chaque flacon contient 2 mg d'odronextamab dans 1 ml à une concentration de 2 mg/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution à diluer pour perfusion
2 mg/1 ml

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique
Lire la notice avant utilisation.
Pour perfusion intraveineuse après dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer le flacon

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

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

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

EU/1/24/1843/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Ordspono 2 mg, solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile)
odronextamab
IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 mg/1 ml

6. AUTRE

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

Ordspono 80 mg, solution à diluer pour perfusion
odronextamab

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

Chaque flacon contient 80 mg d'odronextamab dans 4 ml à une concentration de 20 mg/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution à diluer pour perfusion

80 mg/4 ml

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique

Lire la notice avant utilisation.

Pour perfusion intraveineuse après dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer le flacon

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

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

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

EU/1/24/1843/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Ordspono 80 mg, solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile)
odronextamab
IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

80 mg/4 ml

6. AUTRE

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

Ordspono 320 mg, solution à diluer pour perfusion
odronextamab

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

Chaque flacon contient 320 mg d'odronextamab dans 16 ml à une concentration de 20 mg/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution à diluer pour perfusion

320 mg/16 ml

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique

Lire la notice avant utilisation.

Pour perfusion intraveineuse après dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer le flacon

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

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

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

EU/1/24/1843/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Ordspono 320 mg, solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile)
odronextamab
IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

320 mg/16 ml

6. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE SÉPARATEUR SOUS LA FORME D'UN LIVRET PAPIER CONDITIONNÉ DANS LA BOÎTE

6. AUTRE

Séparateur

Ces pages sont laissées intentionnellement vides.
La notice est incluse dans la boîte.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Ordspono 2 mg, solution à diluer pour perfusion
Ordspono 80 mg, solution à diluer pour perfusion
Ordspono 320 mg, solution à diluer pour perfusion
odronextamab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous donnera une carte patient. Lisez-la soigneusement et suivez les instructions. Portez-la en permanence sur vous.
- Montrez toujours la carte aux médecins ou infirmiers/ères impliqués dans vos soins ou lorsque vous allez à l'hôpital.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Ordspono et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ordspono
3. Comment Ordspono est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ordspono
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Ordspono est un type d'anticorps qui est utilisé comme médicament anticancéreux. Ordspono contient la substance active odronextamab.

Ordspono est utilisé chez l'adulte pour traiter les cancers du sang suivants :

- lymphome folliculaire (LF)
- lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

Dans le LF et le LDGCB, un type de globules blancs qui vous protègent contre les infections, appelés « lymphocytes B » devient cancéreux. Les lymphocytes B anormaux ne fonctionnent pas correctement et se développent trop rapidement. Ces lymphocytes B cancéreux supplantent les lymphocytes B normaux dans la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques.

Ordspono est administré à des patients qui ont déjà essayé au moins deux traitements antérieurs pour le LF ou le LDGCB, lorsque le cancer ne répond plus (réfractaire) ou lorsqu'il réapparaît (en rechute).

Comment fonctionne Ordspono

La substance active d'Ordspono, l'odronextamab, est un anticorps monoclonal bispécifique. Il s'agit d'un type de protéine qui se fixe à deux cibles spécifiques dans l'organisme.

- L'odronextamab se fixe à une substance cible présente sur les lymphocytes B, y compris sur les lymphocytes B cancéreux, et à une autre cible présente sur les lymphocytes T, un type différent de globule blanc.
- Les lymphocytes T constituent une autre partie des défenses de l'organisme qui peuvent détruire les cellules envahissantes.
- En attachant les lymphocytes T et les lymphocytes B ensemble en formant tel un pont, Ordspono incite les lymphocytes T à détruire les lymphocytes B cancéreux.
- Cela permet de contrôler le LF et le LDGCB et d'empêcher leur propagation.

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

Vous ne devez pas recevoir Ordspono

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

Si vous pensez que vous pourriez être allergique, ou si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de recevoir Ordspono.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Ordspono si :

- vous avez déjà eu des problèmes cardiaques, pulmonaires, de foie ou de rein
- vous avez une infection ou avez eu une infection dans le passé qui a duré longtemps ou qui revient régulièrement. Une infection doit être traitée avant que vous ne receviez Ordspono.
- vous avez récemment reçu un vaccin ou vous devez en recevoir un dans un avenir proche. Certains vaccins ne doivent pas être administrés pendant que vous recevez un traitement par Ordspono.

Si vous êtes concerné(e) par l'une des conditions ci-dessus, ou si vous n'êtes pas sûr(e), adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de recevoir Ordspono.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes ou symptômes de l'un des effets indésirables énumérés ci-dessous pendant ou après le traitement par Ordspono. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical immédiat. Les signes ou les symptômes les plus fréquents de chaque effet indésirable sont énumérés dans la section 4 dans le paragraphe « Effets indésirables graves ».

- **Syndrome de relargage des cytokines (SRC)** – une affection qui peut survenir avec des médicaments qui stimulent les lymphocytes T. Un SRC peut mettre en jeu le pronostic vital.
 - Les signes et les symptômes de SRC peuvent inclure : fièvre, sensation de vertige ou d'étourdissement et difficultés pour respirer.
 - Vous pourrez recevoir des médicaments qui permettent de réduire les éventuels effets indésirables du SRC avant ou après certaines perfusions.
 - Votre médecin vérifiera comment votre traitement agit et vous demandera de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 24 heures après l'administration de chaque dose pendant le schéma thérapeutique progressif d'Ordspono et après l'administration de la première dose complète.
- **Infections** – vous pourriez présenter des signes ou des symptômes d'infection, (par exemple, fièvre, frissons, toux ou miction douloureuse), notamment des infections engageant le pronostic vital qui peuvent être mortelles.

- Les signes et les symptômes d'infections peuvent varier selon la partie du corps où se trouve l'infection.
- Votre médecin pourrait vous prescrire un autre médicament pour empêcher certains types d'infection lorsque vous recevez Ordspono.
- **Effets sur votre système nerveux** – vous pourriez présenter des signes ou des symptômes qui peuvent inclure une confusion ou des problèmes d'utilisation du langage.
- **Syndrome de lyse tumorale** – certaines personnes peuvent avoir des taux inhabituels de certains sels (comme le potassium et l'acide urique) dans le sang – provoqués par la dégradation rapide des cellules cancéreuses pendant le traitement.
 - Votre médecin ou infirmier/ère réalisera des analyses de sang pour vérifier cette affection.
 - Avant chaque perfusion d'Ordspono, vous devrez bien vous hydrater et vous pourrez recevoir des médicaments qui aident à réduire les taux élevés d'acide urique.
 - Ces mesures pourraient aider à réduire les éventuels effets indésirables du syndrome de lyse tumorale.
- **Inflammation pulmonaire (pneumonite/maladie pulmonaire interstitielle)** – vous pouvez présenter des signes ou des symptômes pouvant inclure une toux nouvelle ou s'aggravant, un essoufflement.

Enfants et adolescents

Ordspono ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, car Ordspono n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Ordspono

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

Grossesse

Il est important d'informer votre médecin avant et pendant le traitement si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. Ordspono n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Ordspono peut avoir un effet nocif sur l'enfant à naître.

Contraception

Les femmes susceptibles de débiter une grossesse doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose d'Ordspono.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Ordspono et pendant au moins 6 mois après l'administration de votre dernière dose. En effet, on ne sait pas si Ordspono passe dans le lait maternel et pourrait donc nuire au bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ordspono a une influence mineure sur l'aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des outils ou des machines. Certaines personnes peuvent ressentir de la fatigue, des vertiges, des étourdissements ou être confus pendant la prise d'Ordspono. Si vous ressentez des symptômes qui peuvent affecter votre capacité à conduire, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines jusqu'à ce que vos symptômes aient disparu. Voir la rubrique 4 pour obtenir plus d'informations sur les effets indésirables.

Ordspono contient du polysorbate 80

Le flacon de 2 mg d'odronextamab contient 1 mg de polysorbate 80 par flacon de 1 ml, équivalent à 1 mg/ml.

Le flacon de 80 mg d'odronextamab contient 4 mg de polysorbate 80 par flacon de 4 ml, équivalent à 1 mg/ml.

Le flacon de 320 mg d'odronextamab contient 16 mg de polysorbate 80 par flacon de 16 ml, équivalent à 1 mg/ml.

Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment Ordspono est-il administré ?

Ordspono est administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'administration de tels traitements. Suivez le calendrier de traitement qui vous a été expliqué par votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Comment Ordspono est-il administré ?

Ordspono est administré dans une veine, sous forme de goutte-à-goutte (perfusion intraveineuse).

- Pour les Cycles 1, 2, 3 et 4, la durée d'un cycle de traitement est de 21 jours.
- Ordspono est administré sur 4 heures le jour 1 du Cycle 1 et du Cycle 2.
- Les doses suivantes pourront être administrées sur 1 heure si les effets indésirables ne sont pas trop graves.
- Après le Cycle 4, vous recevrez une dose d'entretien toutes les 2 semaines.

Médicaments administrés avant et après le traitement par Ordspono

Vous recevrez d'autres médicaments avant et après le traitement par Ordspono les Jours 1 et 8 du Cycle 1 et du Cycle 2. Ces médicaments contribuent à réduire le risque de SRC et de réactions liées à la perfusion (RLP). Ces médicaments peuvent comprendre :

- corticoïdes – tels que la dexaméthasone
- paracétamol
- un antihistaminique, comme la diphenhydramine

Après le Jour 8 du Cycle 2, votre médecin décidera si vous devez continuer à prendre d'autres médicaments pour aider à réduire les effets indésirables d'Ordspono pendant les cycles ultérieurs.

Quelle quantité d'Ordspono est administrée

Pour le traitement du lymphome folliculaire (LF) et du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), la durée d'un cycle de traitement par Ordspono est de 21 jours pour les Cycles 1, 2, 3 et 4.

Au cours du Cycle 1, vous recevrez des doses croissantes d'Ordspono pour traiter le LF ou le LDGCB les jours suivants :

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

Lors des Cycles 2, 3 et 4, vous recevrez une dose les Jours 1, 8 et 15 :

- pour le lymphome folliculaire : 80 mg
- pour le lymphome diffus à grandes cellules B : 160 mg

Si l'administration de votre dose d'Ordspono est reportée pour une raison quelconque, vous devrez peut-être reprendre le traitement à partir du Cycle 1.

Une semaine après la fin du Cycle 4, vous recevrez une dose d'entretien toutes les 2 semaines.

Les doses d'entretien sont les suivantes :

- pour le lymphome folliculaire : 160 mg
- pour le lymphome diffus à grandes cellules B : 320 mg

Si votre cancer est en rémission depuis au moins 9 mois, votre médecin pourra décider de réduire la fréquence de vos administrations en passant d'une dose toutes les 2 semaines à une dose toutes les 4 semaines.

Votre médecin pourra poursuivre votre traitement aussi longtemps que vous continuerez à répondre à Ordspono ou tant que les effets indésirables ne sont pas trop graves. Votre médecin pourra reporter ou arrêter complètement votre traitement par Ordspono si vous développez certains effets indésirables.

Si vous oubliez un rendez-vous

Si vous oubliez un rendez-vous, prenez-en un autre immédiatement. Pour que le traitement soit totalement efficace, il est très important de ne pas oublier une dose.

Si vous arrêtez de recevoir Ordspono

N'arrêtez pas le traitement par Ordspono à moins d'en avoir discuté avec votre médecin. En effet, l'arrêt de votre traitement pourrait aggraver votre maladie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Ces effets indésirables peuvent survenir à tout moment pendant le traitement ou même après la fin de votre traitement.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez des symptômes des effets indésirables graves suivants. Il se peut que vous ne présentiez qu'un ou plusieurs de ces symptômes.

Syndrome de relargage des cytokines (Très fréquent : peut toucher plus d'1 personne sur 10)

Les signes et symptômes peuvent inclure :

- fièvre (38 °C ou supérieure)
- sensation de vertiges ou étourdissements
- battements cardiaques rapides ou irréguliers
- difficultés à respirer
- frissons ou tremblements
- maux de tête

Infections (Très fréquent : peut toucher plus d'1 personne sur 10)

Les signes et symptômes peuvent inclure :

- fièvre (38 °C ou supérieure)
- frissons ou tremblements
toux ou sensation d'essoufflement
- mal de gorge
- douleur lors de la miction

Infections très fréquentes (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- COVID 19
- infection pulmonaire (pneumonie)
- infection à cytomégalo virus, qui peut être responsable de graves complications chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli
- infection du nez et de la gorge (infection des voies respiratoires supérieures)
- infection des parties de l'organisme qui collectent et éliminent les urines (infection des voies urinaires)
- infection par le virus de l'herpès

Infections fréquentes (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infection des voies aériennes (système respiratoire)
- infection fongique (par des champignons)
- inflammation des sinus (sinusite)
- empoisonnement du sang (septicémie)
- présence de bactéries dans le sang (bactériémie)

Effets sur votre système nerveux (peu fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

Les signes et symptômes peuvent inclure :

- maux de tête
- vertiges
- diminution des fonctions du cerveau, comme des troubles de la pensée
- sentiment d'anxiété
- sensation de confusion

Syndrome de lyse tumorale (peu fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

Les signes et symptômes peuvent inclure :

- faiblesse
- essoufflement
- sensation de confusion
- battements irréguliers du cœur
- crampes musculaires

Inflammation pulmonaire (pneumonite/maladie pulmonaire interstitielle) (fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

Les signes et symptômes peuvent inclure :

- essoufflement
- toux nouvelle ou s'aggravant

Si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes pendant ou après le traitement par Ordspono, informez immédiatement votre médecin. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical.

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables sont énumérés ci-dessous. Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces effets indésirables.

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- fièvre
- douleur musculaire ou douleur osseuse (musculosquelettique)
- sensation de fatigue (fatigue)
- diarrhée
- éruption cutanée
- toux
- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdème)
- envie de vomir (nausées)
- douleurs à l'estomac (douleurs abdominales)
- constipation
- réactions liées à la perfusion (RLP)
- diminution de la sensation de faim (diminution de l'appétit)
- difficulté à s'endormir ou à rester endormi (insomnie)
- faible tension artérielle (hypotension)
- céphalées
- sensation d'essoufflement au repos ou lors d'activité (dyspnée)
- vomissement

Anomalies dans les analyses de sang

- Faible nombre de globules rouges (anémie) pouvant entraîner une fatigue ou un essoufflement
- Faibles taux de certains types de globules blancs (neutropénie, leucopénie, lymphopénie), ce qui peut augmenter le risque d'infection
- Faible nombre de plaquettes (thrombopénie) pouvant vous rendre plus susceptible de présenter des ecchymoses ou des saignements
- Faible taux de potassium, de sodium ou de phosphate (hypokaliémie, hyponatrémie ou hypophosphatémie)
- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Taux élevé d'alanine aminotransférase ou d'aspartate aminotransférase dans le sang

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- battements cardiaques rapides ou irréguliers (tachycardie)
- faiblesse, engourdissement et douleur, généralement dans les mains et les pieds (neuropathie périphérique)
- confusion, désorientation, somnolence (modifications de l'état mental)
- maladies qui peuvent entraîner une inflammation du tissu pulmonaire qui peut affecter votre capacité à respirer (pneumopathie interstitielle)
- fièvre due à des taux faibles de neutrophiles (un type de globules blancs)

Anomalies dans les analyses de sang

- Taux élevé de gamma glutamyltransférase, une enzyme présente principalement dans le foie
- Faible taux de magnésium (hypomagnésémie)
- Faible taux d'albumine (hypoalbuminémie)
- Augmentation des taux de bilirubine qui peuvent être responsables d'une coloration jaune de la peau ou des yeux et de la présence d'urines foncées

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- difficultés d'élocution (aphasie)
- dégradation rapide des cellules tumorales appelée syndrome de lyse tumorale. Cela peut entraîner des modifications chimiques dans le sang et des lésions au niveau des organes, notamment les reins, le cœur et le foie

- effets sur votre système nerveux avec des symptômes pouvant inclure une sensation de confusion ou de baisse de la vigilance (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices ou neurotoxicité)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ordspono

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

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

Ordspono sera conservé par des professionnels de santé à l'hôpital ou à la clinique. Ces informations de conservation sont destinées à leur utilisation.

Flacon non ouvert

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Solution diluée

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour la solution pour perfusion diluée d'Ordspono de la manière suivante :

- au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pour toutes les doses pendant 24 heures au maximum.
- à température ambiante (entre 20 et 25 °C) pendant 6 heures maximum pour la dose de 0,2 mg avec de l'albumine (humaine).
- à température ambiante (entre 20 et 25 °C) pendant 12 heures maximum pour les doses de 0,5 mg ou supérieures.

Jeter la solution pour perfusion diluée si la durée de conservation dépasse ces limites.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, sa durée de conservation en cours d'utilisation et ses conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Votre médecin éliminera tout médicament inutilisé de manière appropriée. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ordspono

- La substance active est l'odronextamab.

- Orspono 2 mg : chaque flacon contient 2 mg d’odronextamab (dans 1 ml de solution à diluer) à une concentration de 2 mg/1 ml.
- Orspono, 80 mg : chaque flacon contient 80 mg d’odronextamab (dans 4 ml de solution à diluer) à une concentration de 20 mg/1 ml.
- Orspono, 320 mg : chaque flacon contient 320 mg d’odronextamab (dans 16 ml de solution à diluer) à une concentration de 20 mg/1 ml.

Les autres composants sont : L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80 (E433), eau pour préparations injectables (voir « Orspono contient du polysorbate 80 » dans la rubrique 2).

Comment se présente Orspono et contenu de l’emballage extérieur

Orspono, solution à diluer (solution à diluer stérile) pour perfusion est fourni sous forme de solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, dans un flacon en verre.

Chaque boîte contient un flacon.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlande

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

België/Belgique/Belgien
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

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

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

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

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

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

Des procédures de manipulation et d'élimination appropriées des médicaments anticancéreux doivent être prises en compte.

Instructions pour la dilution

Précautions générales

Respecter une technique aseptique appropriée pendant toute la manipulation de ce médicament. Ordspono ne contient pas de conservateur et est destiné à un usage unique uniquement. Jeter toute partie inutilisée restant dans le flacon. Ne pas secouer.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution à diluer pour perfusion, 2 mg

1 ml de solution à diluer pour perfusion dans un flacon en verre incolore de type I de 2 ml muni d'un bouchon en chlorobutyle gris avec revêtement et capsule d'étanchéité en aluminium avec opercule détachable bleu foncé contenant 2 mg d'odronextamab.

Boîte de 1 flacon.

Solution à diluer pour perfusion, 80 mg

4 ml de solution à diluer pour perfusion dans un flacon en verre incolore de type I, de 10 ml, muni d'un bouchon en chlorobutyle gris avec revêtement et capsule d'étanchéité en aluminium avec opercule détachable vert clair contenant 80 mg d'odronextamab.

Boîte de 1 flacon.

Solution à diluer pour perfusion, 320 mg

16 ml de solution à diluer pour perfusion dans un flacon en verre incolore de type I, de 20 ml, muni d'un bouchon en chlorobutyle gris avec revêtement et capsule d'étanchéité en aluminium avec opercule détachable blanc contenant 320 mg d'odronextamab.

Boîte de 1 flacon.

Instructions pour la dilution

Inspecter à l'œil nu pour détecter la présence de particules et une coloration anormale avant l'administration. Ordspono se présente sous la forme d'une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle. Jeter le flacon si la solution est trouble, de couleur anormale ou contient des particules.

Préparation de la dose de 0,2 mg

- Préparer l'albumine (humaine) dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans une poche pour injection intraveineuse de 100 ml [chlorure de polyvinyle (PVC) ou polyoléfine (PO)] conformément au Tableau 1 ci-dessous.
 - **Remarque :** l'albumine (humaine) n'est requise que pour la dose de 0,2 mg afin d'empêcher l'adsorption de l'odronextamab sur le filtre de la poche pour perfusion intraveineuse. Lorsque l'albumine (humaine) est utilisée, veuillez consulter le paragraphe « Traçabilité » à la rubrique 4.4.
- La concentration finale en albumine (humaine) doit être de 0,04 %.

Tableau 1 : Exemples de concentration et de volumes d'albumine (humaine) requis pour la dose de 0,2 mg

Concentration d'albumine (humaine) ^a	Volume d'albumine (humaine) à ajouter à une poche pour perfusion de 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml
^a Albumine (humaine) : utiliser la concentration en fonction de la disponibilité locale. Les exemples comprennent, sans s'y limiter, les concentrations suivantes : 5 %, 20 % ou 25 %.	

- Mélanger l'albumine (humaine) et la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) en retournant délicatement la poche. Ne pas secouer.
- Se procurer 1 flacon d'Ordspono 2 mg.
- Prélever 0,1 ml dans le flacon Ordspono 2 mg à l'aide d'une seringue de 1 ml et l'ajouter dans la poche pour perfusion intraveineuse de 100 ml préparée.
- Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas secouer.

Préparation de la dose de 0,5 mg

- Se procurer une poche pour perfusion intraveineuse de 50 ml (PVC ou PO) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
- Se procurer 1 flacon d'Ordspono 2 mg.
- Prélever 0,25 ml dans le flacon Ordspono 2 mg à l'aide d'une seringue de 1 ml et l'ajouter dans la poche pour perfusion intraveineuse de 50 ml.
- Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas secouer.

Préparation d'une dose de 1 mg ou supérieure

- Se procurer une poche pour perfusion intraveineuse de 50 ml ou 100 ml (PVC ou PO) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
- Se procurer le nombre de flacons nécessaire et prélever le volume approprié d'Ordspono.
 - Se reporter au Tableau 2 pour le volume spécifique pour la dose prévue.
 - Se reporter au Tableau 3 pour le volume spécifique pour les modifications de dose (voir rubrique 4.2 du RCP).
- Ajouter le volume approprié d'Ordspono à la poche pour perfusion intraveineuse.
- Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas secouer.

Tableaux récapitulatifs pour la dilution avant administration

Tableau 2 : Volumes Ordspono à ajouter à la poche pour perfusion (doses standard)

Dose d'Ordspono (mg)	Quantité d'Ordspono par flacon (mg)	Concentration du flacon (mg/ml)	Volume total d'Ordspono pour préparer la dose (ml)	Albumine (humaine) nécessaire	Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), volume de la poche pour perfusion (PO ou PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Oui	100
0,5	2	2	0,25	Non	50
2	2	2	1	Non	50 ou 100
10	2	2	5	Non	50 ou 100
80	80	20	4	Non	50 ou 100
160	80	20	8	Non	50 ou 100
320	320	20	16	Non	50 ou 100

Tableau 3 : Autres volumes d'Ordspono à ajouter à la poche pour perfusion pour les modifications de dose

Dose d'Ordspono (mg)	Quantité d'Ordspono par flacon (mg)	Concentration du flacon (mg/ml)	Volume total d'Ordspono (ml)	Albumine (humaine) nécessaire	Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), volume de la poche pour perfusion (PO ou PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Non	50 ou 100
5	2	2	2,5	Non	50 ou 100
40	80	20	2	Non	50 ou 100

Pour les conditions de conservation de la solution diluée dans les poches pour perfusion, voir Conservation ci-dessous.

Mode d'administration

Ordspono est destiné à un usage intraveineux uniquement après dilution. Ordspono doit être dilué en utilisant une technique aseptique.

- Le premier cycle d'Ordspono est administré en perfusion de 4 heures. Si Ordspono est toléré le Jour 1 du Cycle 2, la durée de la perfusion peut être réduite à 1 heure pour toutes les doses suivantes.
- Ordspono doit être administré par perfusion intraveineuse via une ligne de perfusion dédiée.
- Ordspono ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus.
- Voir le Tableau 1 pour les prémédications et les post-médications.
- Pour les doses qui ne sont pas tolérées, consulter les Tableaux 4, 5 et 6 pour les directives de prise en charge.

Après avoir dilué Ordspono conformément aux instructions ci-dessus, administrer de la manière suivante :

- connecter la poche pour perfusion intraveineuse préparée contenant la solution finale d'Ordspono à une tubulure intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC), en PVC revêtu de polyéthylène (PE) ou en polyuréthane (PU). Il est recommandé d'utiliser un filtre en polyéthersulfone (PES) de 0,2 ou 5 microns.
- amorcer avec Ordspono jusqu'à l'extrémité de la tubulure intraveineuse.
- ne pas mélanger Ordspono avec d'autres médicaments et ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion intraveineuse.
- à la fin de la perfusion d'Ordspono, rincer la ligne de perfusion avec un volume adéquat de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour s'assurer que tout le contenu de la poche de perfusion a été administré.

Conservation

Flacon non ouvert

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conservez le flacon dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Conservation de la solution diluée

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour la solution pour perfusion diluée d'Ordspono de la manière suivante :

- au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pour toutes les doses pendant 24 heures au maximum.
- à température ambiante (entre 20 et 25 °C) pendant 6 heures maximum pour la dose de 0,2 mg avec albumine (humaine).
- à température ambiante (entre 20 et 25 °C) pendant 12 heures maximum pour les doses de 0,5 mg ou supérieures.

Jeter la solution pour perfusion diluée si la durée de conservation dépasse ces limites.

Élimination

La libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisée. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées et avec les déchets ménagers. Les points suivants doivent être strictement respectés concernant l'utilisation et l'élimination des seringues et autres objets piquants et tranchants :

- les aiguilles et les seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- placer toutes les aiguilles et seringues usagées dans un récipient pour objets tranchants (récipient jetable résistant aux perforations).

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