

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Orspono 2 mg innrennslisþykkni, lausn

Orspono 80 mg innrennslisþykkni, lausn

Orspono 320 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Orspono 2 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert stakskammta hettuglas inniheldur 2 mg af odronextamabi í 1 ml í styrkleikanum 2 mg/ml.

Orspono 80 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert stakskammta hettuglas inniheldur 80 mg af odronextamabi í 4 ml í styrkleikanum 20 mg/ml.

Orspono 320 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert stakskammta hettuglas inniheldur 320 mg af odronextamabi í 16 ml í styrkleikanum 20 mg/ml.

Odronextamab er raðbrigða tvísértækt mótefni byggt á mótefni (Ig)G4 úr mönnum sem binst CD20 og CD3. Odronextamab er framleitt með raðbrigða DNA tækni í eggjastokkum kínverskra hamstra með frumurækt.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær eða lítilllega ópallýsandi, litlaus eða fölgul lausn með sýrustig 5,8 og osmólalstyrk á bilinu 276-414 mmól/kg í 2 mg/ml (2 mg), og á bilinu 291-437 mmól/kg í 20 mg/ml (80 mg og 320 mg).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Orspono sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt eítílfrumuæxli með hnútameingerð (*relapsed or refractory follicular lymphoma*, r/r FL) eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir.

Orspono sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða með þrálátu dreifðu stórfrumu B-eítílfrumukrabbameini (*relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma*, r/r DLBCL) eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ordspóno má aðeins gefa undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns sem hefur reynslu af greiningu og meðferð krabbameins og hefur viðeigandi læknisfræðilegan stuðning til að meðhöndla alvarleg viðbrögð sem tengjast boðefnafári (*cytokine release syndrome*, CRS) (sjá kafla 4.4). Að minnsta kosti 1 skammtur af tocilizumabi til notkunar í tilfalli boðefnafárs skal vera tiltækur fyrir gjöf á Ordspóno í lotu 1. Viðbótarskammtur af tocilizumabi skal vera fánlegur innan 8 klst. frá notkun fyrri tocilizumab skammts.

Skammtar

Fyrirbyggjandi, forlyf og eftirlyfjagjöf til meðferðar á sjúklingum með r/r FL eða r/r DLBCL

Ordspóno skal gefa sjúklingum með góða vökvabúskap.

Lyfjaforgjöf verður að gefa fyrir hvern skammt í lotu 1 og lotu 2, á degi 1 og degi 8 og eftirlyfjagjöf í lotu 1, á dögum 3, 10 og 17 og í lotu 2 á degi 2 eins og lýst er í töflu 1 til að draga úr hættu á boðefnafári eða innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 4.4). Lyfjaforgjöf má halda áfram fram yfir dag 8, lotu 2 þar til skammturinn þolist án boðefnafárs eða innrennslistengdra viðbragða. Að auki er mælt með fyrirbyggjandi meðferð til að draga úr hættu á sýkingu (sjá kafla 4.4), æxlislýsuheilkenni og aukaverkunum í meltingarvegi af völdum barkstera.

Tafla 1: Lyfjaforgjöf og eftirlyfjagjöf fyrir sjúklinga með r/r FL eða r/r DLBCL

Meðferðarlota og dagur	Lyfjagjöf	Skammtur	Gjöf miðað við Ordspóno innrennsli
Lota 1: Dagur 1, 2, 8, 9, 15 og 16	Barksterar	Dexametasón 10 mg eða sambærilegt til inntöku Sleppa á degi 2, 9 og 16 ef innrennsli eru gefin dagana á eftir.	12 til 24 klst. fyrir innrennsli
	Barksterar	Dexametasón 20 mg í bláæð	1 til 3 klst. fyrir innrennsli
	Andhistamín	Dífenhýdramínhýdróklóríð 25 mg til inntöku eða í bláæð eða samsvarandi andhistamín	30 til 60 klst. fyrir innrennsli
	Hitalækkandi	Parasetamól 650 mg til 1.000 mg til inntöku	30 til 60 klst. fyrir innrennsli
Lota 1: Dagur 3, 10 og 17	Barksterar	Dexametasón 10 mg eða sambærilegt til inntöku	24 klst. eftir innrennsli
Lota 2: Dagur 1	Barksterar	Dexametasón 10 mg eða sambærilegt til inntöku	12 til 24 klst. fyrir innrennsli
	Barksterar	Dexametasón 20 mg í bláæð	1 til 3 klst. fyrir innrennsli
	Andhistamín	Dífenhýdramínhýdróklóríð 25 mg til inntöku eða í bláæð eða samsvarandi andhistamín	30 til 60 klst. fyrir innrennsli
	Hitalækkandi	Parasetamól 650 mg til 1.000 mg til inntöku	30 til 60 klst. fyrir innrennsli
Lota 2: Dagur 2	Barksterar	Dexametasón 10 mg eða sambærilegt til inntöku	24 klst. eftir innrennsli
Lota 2: Dagur 8	Barksterar	Dexametasón 10 mg* í bláæð	1 til 3 klst. fyrir innrennsli

	Andhistamín	Dífenhýdramínhýdróklóríð 25 mg til inntöku eða í bláæð eða samsvarandi andhistamín	30 til 60 klst. fyrir innrennsli
	Hitalækkandi	Parasetamól 650 mg til 1.000 mg til inntöku	30 til 60 klst. fyrir innrennsli

*Ef boðefnafár eða innrennslistengd viðbrögð koma fram með skammtinum á degi 1, lotu 2 skal gefa dexametasón 20 mg í bláæð fyrir næsta skammt þar til skammturinn þolist án þess að boðefnafár eða innrennslistengd viðbrögð komi fram.

Ráðlagður skammtur

Ráðlagðir skammtar fyrir Ordspóno koma fram í töflu 2. Fyrir lotur 1 til 4 er meðferðarlotan 21 dagur. Einungis skal gefa næsta skammt ef fyrri skammturinn þolist. Sjá töflur 4, 5 og 6 fyrir skammta sem þolast ekki.

Ordspóno skal gefa þar til sjúkdómurinn versnar eða eiturvekanir eru óviðunandi.

Tafla 2: Ráðlagður skammtur

		r/r FL	r/r DLBCL	
Meðferðardagur		Skammtur af Ordspóno		Tímalengd innrennslis
Lota 1^a (Stigvaxandi skömmtun)	Dagur 1	0,2 mg		Gefið Ordspóno með 4 klst. innrennsli.
	Dagur 2	0,5 mg		
	Dagur 8	2 mg		
	Dagur 9	2 mg		
	Dagur 15	10 mg		
	Dagur 16	10 mg		
Lotur 2 til 4^a	Dagur 1	80 mg	160 mg	Gefið Ordspóno með 4 klst. innrennsli á degi 1, lotu 2. Ef það þolist, má fyrir alla síðari skammta sem hefjast á degi 8, lotu 2, stytta innrennslistímamann í 1 klst.
	Dagur 8	80 mg	160 mg	
	Dagur 15	80 mg	160 mg	
Viðhaldsmeðferð (Á 2 vikna fresti)	Hefst 1 viku eftir lok lotu 4	160 mg	320 mg	Gefið Ordspóno sem 1 klst. innrennsli á tveggja vikna fresti þar til sjúkdómurinn versnar eða óviðunandi eiturvekanir koma fram.
Viðhaldsmeðferð (Á 4 vikna fresti)	Ef sjúklingur hefur fulla svörun (<i>complete response</i> , CR) í 9 mánuði, skal gefa Ordspóno viðhaldsskammtinn á 4 vikna fresti.	160 mg	320 mg	Gefið Ordspóno sem 1 klst. innrennsli á 4 vikna fresti þar til sjúkdómurinn versnar eða óviðunandi eiturvekanir koma fram.

r/r FL = endurkomið eða þrálátt eítílfrumuæxli með hnútameingerð; r/r DLBCL = endurkomið eða með þrálátu dreifðu stórfrumu B-eítílfrumukrabbameini

^a Í lotum 1 til 4, er meðferðarlotan 21 dagur.

Ráðleggingar um að hefja meðferð aftur með Ordspono eftir skammtaseinkun hjá sjúklingum með r/r FL eða r/r DLBCL

Tafla 3 inniheldur ráðleggingar um að hefja meðferð aftur eftir skammtaseinkun. Fyrir ráðleggingar til að hefja meðferð aftur eftir skammtaseinkanir vegna boðefnafárs, sjá töflu 4, eða vegna innrennslistengdra viðbragða eða æxlislýsuheilkennis, sjá töflu 6.

Tafla 3: Ráðleggingar um að hefja meðferð aftur með Ordspono eftir skammtaseinkun

Meðhöndlun aukaverkana í meðferð sjúklinga með r/r FL eða r/r DLBCL

Boðefnafár

Boðefnafár skal auðkennt út frá klínískri framsetningu (sjá kafla 4.4). Aðrar orsakir hita, súrefnisskorts og lágþrýstings skal meta og meðhöndla. Ef grunur leikur á boðefnafári skal notkun Ordspono stöðvuð

þar til boðefnafár gengur yfir. Boðefnafári skal vera stjórnað í samræmi við ráðleggingar í töflu 4. Veita skal stuðningsmeðferð við boðefnafári, sem getur falið í sér gjörgæslu fyrir alvarlegt eða lífshættulegt boðefnafár.

Ef boðefnafár á stigi 1, 2 eða 3 kemur fyrir skal gefa forlyf fyrir næsta skammt af Ordspono og hafa skal tíðara eftirlit með sjúklingum. Sjá frekari upplýsingar um forlyf í töflu 1.

Tafla 4: Ráðleggingar fyrir meðhöndlun boðefnafárs

Stig ^a	Framsetning einkenna	Aðgerðir
Stig 1	Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$	- Hætta Ordspono innrennsli. - Stjórna samkvæmt gildandi leiðbeiningum. Ef um háan aldur er að ræða, fylgisjúkdóma, hita sem er erfiður við eignar með hitalækkandi lyfjum skal íhuga dexametasón^b og/eða tocilizumab^c. - Halda áfram þegar klínísk einkenni boðefnafárs hjaðna.^d
Stig 2	Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ með: Lágþrýstingi sem krefst ekki æðaprengilyfja og/eða súrefnisskortur sem þarfnast lágflæðigjafar súrefnis ^e með nefslöngu eða fríu flæði (blow-by)	- Stöðva Ordspono innrennsli og gefa dexametasón^b og/eða tocilizumab^c. - Halda áfram þegar klínísk einkenni boðefnafárs hjaðna.^d - Fyrir næsta skammt af Ordspono skal vöktun vera tíðari og íhuga innlögn á sjúkrahús. - Fyrir endurtekið 2. stigs boðefnafár, skal meðhöndla samkvæmt 3. stigs boðefnafári.
Stig 3	Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ með: lágþrýstingi sem þarfnast meðferðar með æðaprengilyfjum (með eða án vasopressins) og/eða súrefnisskortur sem þarfnast súrefnisgjafar með háflæði ^e um nefslöngu, andlitsgrímu, grímu sem er ekki enduröndunargríma (non-rebreather mask) eða súrefnisgrímu (Venturi).	- Stöðva innrennsli Ordspono, gefa dexametasón^f og/eða tocilizumab^c og veita stuðningsmeðferð, sem getur falið í sér gjörgæslu. - Þegar klínísk einkenni boðefnafárs hjaðna skal næsti skammtur af Ordspono vera að minnsta kosti 5 dögum eftir fyrri skammt sem hér segir: - Innlögn á sjúkrahús fyrir næsta skammt af Ordspono. - Fyrir boðefnafár sem kemur fram á degi 1, lotu 1 eða degi 2, lotu 1 skal endurtaka 0,2 mg skammtinn eða 0,5 mg skammtinn af Ordspono, í sömu röð. - Fyrir boðefnafár sem kemur fram í á degi 8, lotu 1 eða síðar, skal minnka í 50% af síðasta skammti sem var gefinn. - Ef það endurtekur sig ekki skal ljúka stigvaxandi skömmtun (ef við á) og halda gjöfinni áfram samkvæmt töflu 2. - Ef boðefnafár endurtekur sig skal meðhöndla það samkvæmt leiðbeiningum í þessari töflu. Ef boðefnafár er þrálátt þrátt fyrir gjöf dexametasóns og tocilizumabs: - Íhuga aðra and-frumuboðameðferð og/eða aðra ónæmisbælandi meðferð.
Stig 4	Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ með: Lágþrýstingi sem þarfnast meðferðar með fleiri en einu æðaprengilyfi (vasopressin undanskilið) og/eða Súrefnisskortur sem þarfnast súrefnisgjafar með jákvæðum þrýstingi (t.d.	- Hætta notkun Ordspono varanlega. - Meðhöndla boðefnafár með dexametasóni^f og/eða tocilizumabi^c og veita stuðningsmeðferð, sem getur falið í sér gjörgæslu. Ef boðefnafár kemur aftur þrátt fyrir gjöf dexametasóns og tocilizumabs: - Íhuga aðra and-frumuboðameðferð og/eða aðra ónæmisbælandi meðferð.

Stig ^a	Framsetning einkenna	Aðgerðir
	CPAP, BiPAP, barkaþræðingu eða öndunarvél).	
^a	Byggt á samkomulagi ASTCT (<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>) um stigun fyrir boðefnafár (Lee et al., 2019).	
^b	Dexametasón á að gefa 10-20 mg á dag í bláæð (eða samsvarandi).	
^c	Tocilizumab 8 mg/kg í bláæð á 1 klst. (ekki fara yfir 800 mg í hverjum skammti) eftir þörfum fyrir meðferð á boðefnafári.	
^d	Ef um skammtaseinkun er að ræða, sjá töflu 3 til að fá upplýsingar um að hefja meðferð aftur með Ordspono eftir seinkun á skömmtum.	
^e	Lágflæði er skilgreint sem súrefni á < 6 l/mín. og háflæði er skilgreint sem ≥ 6 lítrar/mín.	
^f	Dexametasón á að gefa 10-20 mg í bláæð á 6 klst. fresti.	

Eiturverkanir á taugakerfi

Við fyrstu merki um eiturverkanir á taugakerfi, þ.m.t. ICANS, skal íhuga að fá taugafræðilegt mat og útiloka skal aðrar orsakir einkennanna frá taugakerfið. Veita skal stuðningsmeðferð, sem gæti m.a. falið í sér gjörgæslu.

Tafla 5 inniheldur ráðleggingar um meðhöndlun ICANS. Tafla 6 inniheldur ráðleggingar um meðhöndlun á eiturverkunum á taugakerfi öðrum en ICANS, sem og á öðrum aukaverkunum.

Tafla 5: Ráðleggingar um meðhöndlun eiturverkana á taugakerfi, þ.m.t. ICANS

Stig ^{a,b}	Framsetning einkenna ^b	Aðgerðir
Stig 1	ICE stig ^c 7-9 eða lægra stig meðvitundar: vaknar sjálfur	Stöðvið Ordspono þar til ICANS einkennin ganga til baka^d - Stuðningsmeðferð: - Fylgist með taugafræðilegum einkennum. - Íhuga skal ráðfæringu við taugalækni og myndgreiningu, samkvæmt klínískum leiðbeiningum. - Íhugið fyrirbyggjandi meðferð við flogum með flogaveikilyfjum sem ekki eru róandi (eins og levetiracetam). - Íhugið dexametasón. Ef samhliða boðefnafár er til staðar skal einnig meðhöndla með tocilizumabi.^e
Stig 2	ICE stig ^c 3-6 eða bæld meðvitund: vaknar við tal	Stöðvið Ordspono þangað til ICANS einkennin ganga til baka^d - Stuðningsmeðferð eins og í stigi 1. - Einn skammtur af dexametasóni 10 mg með inndælingu og endurmetið. Endurtakið á 6 til 12 klst fresti eins og þörf er á þangað til einkennin ganga til baka eða að upphafsgildi. Ef samhliða boðefnafár er til staðar skal meðhöndla með tocilizumabi.^e

Stig 3	ICE stig^c 0-2 eða, bæld meðvitund: vaknar aðeins við líkamlegt áreiti, eða flog eða: • hvers kyns klínísk flogakast, staðbundið eða útbreitt sem gengur hratt yfir, eða: • flog án krampa á heilalínuriti (EEG) sem ganga til baka með innngripi eða hækkaður innankúpuþrýstingur (intracranial pressure, ICP): staðbundinn bjúgur á taugamynda	Stöðvið Ordspono endanlega. • Stuðningsmeðferð eins og í stigi 1. • Einn skammtur af dexametasóni 10 mg með inndælingu og endurmetið. Endurtakið á 6 til 12 klst fresti^{f,g} Ef samhliða boðefnafár er til staðar skal meðhöndla með tocilizumabi.^c
Stig 4	ICE stig^c 0 eða skert meðvitund, annaðhvort: • ekki hægt að vekja sjúkling eða hann þarf kröftuga eða endurtekna örvun með snertinu til að vakna eða • hugstol eða dá eða flog, annaðhvort: • lífshættuleg langvarandi flog (> 5 mínútur) eða • endurtekin klínísk flog eða flog sem sjást bara á heilalínuriti án þess að fara aftur í upphafsástand inn á milli eða sem snertir hreyfingu: • staðbundið máttleysi eins og helftarlömun eða helftarmáttleysi eða hækkaður innankúpuþrýstingu/heilabjúgur með teikn/einkenni eins og: • dreifður heilabjúgur á taugamynd eða • heilaspells- eða barkarspellsstaða eða • lömun 6. heilataugar eða • doppubjúgur eða • Cushings þrenna	Stöðvið Ordspono endanlega. • Hugleiðið gjörgæslu samkvæmt klínískum leiðbeiningum, íhugið vélræna öndun til verndunar öndunarvegi. • Stuðningsmeðferð eins og í stigi 1. • Stórir skammtar af barksterum.^{f,g} • Ef innankúpuþrýstingur er hækkaður/heilabjúgur, skal fylgja hefðbundnum ummönnunarleiðum til að hafa stjórn á innankúpuþrýstingi; fá ráðgjöf taugaskurðlæknis. Ef samhliða boðefnafár er til staðar skal meðhöndla með tocilizumabi.^c

^a ICANS stig samkvæmt ASTCT ICANS samræmdri stigun

- ^b ICANS stig er ákvarðað eftir alvarlegastu einkennum (ICE skor, meðvitundarstig, flog, hreyfitengt, hækkaður innankúpuþrýstingur/heilabjúgur) sem stafa ekki af öðrum orsökum.
- ^c Ef hægt er að vekja sjúkling til að framkvæma ICE mat, metið: áttun (áttun á ári, mánuði, borg, spítala = 4 stig); getu til að nefna (nefnið 3 hluti, t.d. er hægt að benda á klukku, penna, hnapp = 3 stig); fylgni við skipanir (t.d. „sýnið mér 2 fingur“ eða „lokið augunum og rekið tunguna út“ = 1 stig); Skrif (geta til skrifa algenga setningu = 1 stig); og einbeitingu (teljið til baka í tugum frá 100 = 1 stig). Ef ekki er hægt að vekja sjúkling til að framkvæma ICE mat (Stig 4 af ICANS) = 0 stig.
- ^d Ef skammtaseinkun verður skal skoða töflu 3 fyrir upplýsingar um hvernig á að hefja meðferð Ordspono aftur eftir seinkun.
- ^e Tocilizumab 8 mg/kg í bláæð yfir 1 klukkustund (farið ekki yfir 800 mg/skammt).
- ^f Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð gegn sveppasýkingum hjá sjúklingum sem fá barkstera til meðferðar á boðefnafári og/eða taugaeituráhrifum í samræmi við klíniska þörf.
- ^g Til dæmis metýlprednisólón 1.000 mg/dag í bláæð í þrjá daga með hraðri niðurtröppun.

Aðrar aukaverkanir

Tafla 6: Skammtabreytingar fyrir aðrar aukaverkanir

Aukaverkun	Alvarleiki	Ordspono skammtabreytingar
Innrennslistengd viðbrögð	Stig 2	Stöðvið og meðhöndlið á viðeigandi hátt. Haldið áfram með 50% innrennslisþröð og aukið eftir því sem þolist.
	Stig 3	Stöðvið og meðhöndlið í samræmi við klíniska staðla. Eftir að viðbrögð ganga til baka, skal bíða í 24 klst. og endurtaka skammtinn (minnka um 50% fyrir skammta ≥ 2 mg).
	Stig 4	Hætta notkun varanlega.
Sýkingar	Stig 1 til 4	Stöðvið Ordspono gjöf til sjúklinga með virka sýkingu þangað til sýkingin gengur til baka. ^a Fyrir stig 4, íhugið að hætta notkun Ordspono varanlega. ^a
Eiturverkandir á taugakerfi aðrar en ICANS	Stig 2 ^b og 3	Stöðvið Ordspono gjöf þangað til einkenni batna að stigi 1 eða upphafsgildi. Veitið stuðningsmeðferð og íhugið taugafræðilegt mat.
	Stig 4	Hættið notkun Ordspono varanlega.
Æxlislýsuheilkenni	Stig 3 og 4	Stöðvið gjöf Ordspono og meðhöndlið í samræmi við klíniska staðla. Eftir algjöran bata: - Fyrir skammta ≤ 0.5 mg skal byrja aftur frá 0,2 mg (lota 1, dagur 1). Ef endurtekning verður ekki, skal halda áfram með skammtaáætlun samkvæmt töflu 2. - Fyrir skammta ≥ 2 mg, skal halda áfram með 50% af síðasta skammti sem fékkst. Ef endurtekning verður ekki, skal halda áfram með skammtaáætlun

Aukaverkun	Alvarleiki	Ordspono skammtabreytingar
		samkvæmt töflu 2 án þessa að sleppa skömmtum. Ef æxlislýsuheilkenni kemur aftur upp, skal meðhöndla samkvæmt leiðbeiningum í þessari töflu. Látið að minnsta kosti 2 daga líða á milli skammta þar til 1 lotu lýkur.
Daufkyrningafæð	Heildar daufkyrningafjöldi minni en $0,5 \times 10^9/l$	Stöðvið gjöf Ordspono þar til heildarfjöldi daufkyrninga er $0,5 \times 10^9/l$ eða meiri. ^a
Blóðflagnafæð	Blóðflagnafjöldi minni en $50 \times 10^9/l$	Stöðvið gjöf Ordspono þar til heildarfjöldi blóðflagna er $50 \times 10^9/l$ eða meiri. ^a
Aðrar aukaverkanir	Aðrar 3. stigs aukaverkanir	Stöðvið gjöf Ordspono þar til þær hafa algjörlega gengið til baka, lagast að stigi 1 eða að upphafsgildi og haldið skömmtum síðan áfram. ^a
	Aðrar 4. stigs aukaverkanir	Hætta notkun varanlega. Sjúklingar með óeðlilegar rannsóknarstofu niðurstöður í skamman tíma á stigi 4 geta hafið meðferð ^a að nýju þegar þær hafa lagast að stig 1 eða upphafsgildi.
Stigun aukaverkana var byggð á NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfu 4.03, í rannsókn 1333 og útgáfu 5.0 í rannsókn 1625. ^a Ef um seinkun á skömmtum er að ræða, má sjá ráðleggingar um að hefja notkun Ordspono aftur eftir seinkun á skömmtum, í töflu 3. ^b Athuga skal tegund eiturverkunar á taugakerfi áður en ákveðið er að stöðva gjöf Ordspono.		

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi mikla skerðingu á lifrastarfsemi. Ordspono hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (heildarbílirúbin > 3 til $10 \times ULN$ og hvaða ASAT sem er). Ekki er hægt að mæla með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Ordspono hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ordspono er eingöngu til notkunar í bláæð eftir þynningu.

- Fyrsta lotan af Ordspono er gefin sem 4 klst. innrennsli. Ef Ordspono þolist á degi 1, lotu 2 má fyrir alla síðari skammta stytta innrennslistímann í 1 klst. Sjá töflu 2.
- Ordspono á að gefa sem innrennsli í bláæð í gegnum sérstaka innrennsslöngu.
- Hvorki má gefa Ordspono með hraðri inndælingu (push) né stökum skammti (bolus) í bláæð.

- Sjá töflu 1 fyrir lyfjaforgjöf og eftirlyfjagjöf.
- Sjá töflur 4, 5 og 6 fyrir leiðbeiningar varðandi meðhöndlun fyrir skammta sem ekki þolast.

Ordspono verður að þynna að viðhafri smitgát.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu Ordspono fyrir gjöf. Samrýmanlegum efnum í slöngum er einnig lýst í kafla 6.6. Mælt er með því að nota 0,2 míkrón eða 5 míkrón pólýetersúlfón (PES) síu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti. Ef alþímínlausn (úr mönnum) er notuð í þeim tilvikum sem mælt er fyrir um í kafla 6.6, skal nafn og lotunúmer skráð skýrt til að tryggja fullan rekjanleika.

Boðefnafár og innrennslistengd viðbrögð

Ordspono getur valdið boðefnafári, sem getur verið alvarlegt eða lífshættulegt (sjá kafla 4.8).

Klínísk einkenni boðefnafárs eru meðal annars, en takmarkast ekki við: hita, lágþrýsting, súrefnisskort, hraðtakt, kuldahroll, mæði og höfuðverk. Tilfelli boðefnafárs komu aðallega fram í lotu 1. Tímabundin hækkun á lífrarensímum hefur sést hjá sjúklingum með boðefnafár. Sjá kafla 4.2 og 4.8 varðandi eftirlit með boðefnafári og leiðbeiningar um meðhöndlun.

Hefja skal meðferð í samræmi við stigvaxandi skammtaáætlunina, gefa skal lyfjaforgjöf til að draga úr hættu á boðefnafári og hafa skal eftirlit með sjúklingum í samræmi við það með tilliti til hugsanlegs boðefnafárs eftir gjöf Ordspono. Skammtaáætlun fyrir stigvaxandi skömmtun og lyfjaforgjöf voru innleidd til að draga úr hættu á boðefnafári og henni skal fylgja (sjá kafla 4.2).

Eftirlit og meðhöndlun boðefnafárs

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna boðefnafárs meðan á Ordspono gjöf stendur og eftir að henni er hætt til að hægt sé að veita meðferð án tafar og þeir skulu halda sig í nálægð við fullgilda heilsugæslu í að minnsta kosti 24 klukkustundir eftir gjöf hvers skammts í stigvaxandi skammtaáætlun fyrir Ordspono og eftir fyrsta heila skammtinn. Við fyrstu merki um boðefnafá skal umsvifalaust meta sjúklinga með tilliti til innlagnar á sjúkrahús, meðhöndla þá samkvæmt leiðbeiningunum í töflu 4. Veita skal stuðningsmeðferð og stöðva eða hætta varanlega meðferð með Ordspono á grundvelli alvarleika. Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust læknishjálpar ef merki eða einkenni boðefnafárs koma fram á einhverjum tímapunkti.

Sjúklingar sem fá boðefnafár (eða aðrar aukaverkanir sem skerða meðvit

Eftirlit og meðhöndlun alvarlegra sýkinga

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til mögulegra bakteríu-, sveppa- og nýrra eða endurvakinna veirusýkinga, fyrir meðferð með Ordspono og meðan á henni stendur og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa Ordspono á meðan virk sýking er til staðar. Gæta skal varúðar þegar íhugað er að nota Ordspono hjá sjúklingum með sögu um endurteknar eða langvinnar sýkingar. Gefið fyrirbyggjandi sýklalyf eftir því sem við á.

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð við *Pneumocystis jirovecii* lungnabólgu fyrir alla sjúklinga. Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð fyrir sjúklinga með sögu um herpesveirusýkingar og stórfurmuveirusýkingar. Mælt er með veirueyðandi meðferð fyrir sjúklinga sem eru jákvæðir fyrir lifrabólgu-B yfirborðsmótefnisvaka, lifrabólgu-B kjarnamótefni og/eða mælanlegu veirumagni. Íhuga skal gjöf ónæmismótefnis í bláæð (*Intravenous immunoglobulin*, IVIG) samkvæmt leiðbeiningum.

Tilkynnt hefur verið um daufkyrningafæð með hita meðan á meðferð með Ordspono hefur staðið. Ef daufkyrningafæð með hita á sér stað skal meta sjúklinga m.t.t. sýkingar og gefa sýklalyf og vökva og veita aðra stuðningsmeðferð samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum.

Stöðva skal Ordspono og íhuga að hætta varanlega meðferð með Ordspono á grundvelli alvarleika (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á taugakerfi

Eiturverkanir á taugakerfi svo sem ICANS, málstol og heilakvilli, sem gera verið verulegar, komu fyrir eftir meðferð með Ordspono.

Eftirlit og meðhöndlun eiturverkana á taugakerfi

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um eiturverkanir á taugakerfi, meta þá og veita stuðningsmeðferð. Gera skal hlé á meðferð með Ordspono eða hætta meðferð varanlega eftir því hve alvarlegar eiturverkanir eru (sjá kafla 4.2).

Ráðleggja skal sjúklingum að leita læknishjálpar ef merki eða einkenni eiturverkana á taugakerfi koma fram.

Æxlislýsuheilkenni

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni hjá sjúklingum sem fengu odronextamab (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með mikla æxlisbyrði, hratt vaxandi æxli eða truflun á nýrnastarfsemi eru í meiri hættu á æxlislýsuheilkenni. Sjúklingar sem eru í aukinni hættu á að fá æxlislýsuheilkenni skulu vera í góðu vökvajafnvægi og fá fyrirbyggjandi lyf gegn hækkun þvagefnis í blóði (t.d. allópúrínól eða rasburikas) áður en þeim er gefið odronextamab.

Eftirlit og meðhöndlun æxlislýsuheilkennis

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna æxlislýsuheilkennis, þar með talið með blóðrannsóknnum og meðhöndla skal allt sem er óeðlilegt án tafar.

Millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur

Tilkynnt hefur verið um millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóm, sem getur verið lí

ávísar lyfinu verður að ræða hættuna af Ordspóno meðferð við sjúklinginn. Sjúklingum skal fengið sjúklingakortið, þeim skal leiðbeint að hafa það alltaf á sér og sýna öllum heilbrigðisstarfsmönnum.

Ónæming

Lifandi og/eða lifandi veikluð bóluefni á ekki að gefa samhliða Ordspóno. Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á sjúklingum sem nýlega fengu lifandi bóluefni.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Upphaf meðferðar með Ordspóno veldur tímabundinni hækkun frumuboðefna, sem geta bælt CYP450 ensímverkni. Mesta hættan er í lotu 1 hjá sjúklingum sem fá samhliða CYP450 hvarfefni, sérstaklega þeim sem eru með þröngt lækningalegt hlutfall (t.d. warfarín, cíklósporín eða teófyllín). Þegar meðferð með Ordspóno er hafin hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með CYP450 hvarfefnum með þröngt lækningarlegt hlutfall skal íhuga meðferðareftirlit.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Kvennmenn sem geta orðið þungaðir/getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Ordspóno stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir síðasta skammt.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Ordspóno hjá þunguðum konum. Engar dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun eða þroska hafa verið gerðar með odrónextamabi. G-ónæmisglóbúlín (IgG) úr mönnum fer yfir fylgju; því getur odrónextamab verið flutt frá móður til fósturs sem er að þroskast. Byggt á verkunarhætti þess getur odrónextamab valdið fósturskaða, þar með talið B-frumu eitilfrumnafæð, þegar það er gefið þungaðri konu (sjá kafla 5.1). Ordspóno er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvist odrónextamabs í brjóstamjólk, áhrif á barn á brjósti eða áhrif á mjólkurframleiðslu. Þekkt er að IgG úr mönnum getur seyst í brjóstamjólk. Konum skal ráðlagt að hafa ekki barn á brjósti meðan á meðferð með Ordspóno stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir síðasta skammt vegna hugsanlegrar hættu á alvarlegum aukaverkunum hjá barni á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif odrónextamabs á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda hvorki til skaðlegra áhrifa á æxlunarferi karla né kvenna eða frjósemisbreytur (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ordspóno hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem fá boðefnafár (eða aðrar

Algengustu svænsu aukaverkanirnar (NCI CTCAE stig ≥ 3) voru daufkýrningafæð (34%), blóðleysi (19%), blóðflagnafæð (13%), eitilfrumnafæð (12%), lungnabólga (10%), hvítfrumnafæð (9%), COVID-19 (8%), blóðkalíumlækkun (6%) og blóðsykurshækkun (5%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru boðefnafár (14%), lungnabólga (9%), COVID-19 (9%) og hiti (6%).

Tíðni innrennslisstöðvunar Ordspono vegna aukaverkana var 16%.

Tíðni þess að meðferð væri hætt vegna aukaverkunar var 14%. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð væri hætt voru COVID-19 (2,4%), lungnabólga (1,3%) og heilakvilli (0,8%).

Tafla með aukaverkunum

Nema annað sé tekið fram byggist tíðni aukaverkana á tíðni aukaverkana af öllum orsökum sem kom fram í samanteknum öryggishópi 372 sjúklinga sem fengu odronextamab sem stakt lyf í tveimur opnum fjölsetra rannsóknum (rannsókn 1333 og rannsókn 1625), þeirra á meðal voru 153 sjúklingar með r/r FL og 219 sjúklingar með r/r DLBCL. Miðgildi útsetningar fyrir odronextamab var 20,4 vikur (bil: 0,4 til 195,7 vikur) (sjá kafla 5.1).

Tvær mismunandi stigvaxandi áætlanir voru notaðar meðan á þróun stóð. Stigvaxandi áætluninni var breytt til að draga úr hættu á boðefnafári eftir að 175 sjúklingar (74 með r/r FL og 101 með r/r DLBCL) voru skráðir. Gögn fyrir boðefnafár og innrennslistengd viðbrögð voru tilkynnt fyrir 197 sjúklinga (79 með r/r FL og 118 með r/r DLBCL) sem fengu ráðlagða stigvaxandi skömmtun.

Aukaverkanirnar eru taldar upp hér að neðan í töflu 7 eftir MedDRA líffæraflokkum (SOC) og tíðniflokkum. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi tíðni samkvæmt flokkun eftir líffærum og kjörheitum.

Tafla 7: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Ordspono

Líffæraflokkur kjörheiti	Öll stig	Stig 3 til 4
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
COVID-19 sýking ^a	Mjög algengar	Algengar
Lungnabólga ^b	Mjög algengar	Mjög algengar
Stórfrumuveirusý		

Daufkyrningafæð	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðflagnafæð	Mjög algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafæð	Mjög algengar	Algengar
Eitilfrumnafæð	Mjög algengar	Mjög algengar
Daufkyrningafæð með hita	Algengar	Algengar
Ónæmiskerfi		
Boðefnafar ⁱ	Mjög algengar	Algengar
Efnaskipti og næring		
Blóðkalíumlækkun	Mjög algengar	Algengar
Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Blóðsykurshækkun	Mjög algengar	Algengar
Blóðnatríumlækkun	Mjög algengar	Algengar
Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	Algengar
Blóðmagnesiumlækkun	Algengar	Ekki tilkynnt
Blóðalbúmínalækkun	Algengar	Sjaldgæfar
Æxlislýsuheilkenni	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Geðræn vandamál		
Svefnleysi	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Breytingar á geðrænu ástandi ^j	Algengar	Algengar
Taugakerfi		
Höfuðverkur	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Útlægur taugakvilli	Algengar	Sjaldgæfar
Málstol ^k	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Taugaskemmdir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS) ^l	Sjaldgæfar	Ekki tilkynnt
Hjarta		
Hraðtaktur	Algengar	Algengar
Æðar		
Lágþrýstingur	Mjög algengar	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Hósti	Mjög algengar	Ekki tilkynnt
Mæði	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Millivefslungnasjúkdómur	Algengar	Algengar
Meltingarfæri		
Niðurgangur	Mjög algengar	Algengar
Ógleði	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Kviðverkir ^m	Mjög algengar	Algengar
Hægðatregða	Mjög algengar	Ekki tilkynnt
Uppköst	Mjög algengar	Sjaldgæfar

Húð og undirhúð		
Útbrot ⁿ	Mjög algengar	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur		
Stoðkerfisverkur	Mjög algengar	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Hiti	Mjög algengar	Algengar
Þreyta ^o	Mjög algengar	Algengar
Bjúgur ^p	Mjög algengar	Algengar
Rannsóknarniðurstöður		
Hækkað gildi alanín amínótransferasa	Mjög algengar	Algengar
Hækkað gildi aspartat amínótransferasa	Mjög algengar	Algengar
Hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa	Algengar	Algengar
Hækkað bílirúbín í blóði	Algengar	Algengar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		
Innrennslistengd viðbrögð ⁱ	Mjög algengar	Algengar
Aukaverkanir voru flokkaðar út frá NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfu 4.03 í rannsókn 1333 og útgáfu 5.0 í rannsókn 1625. Boðefnafár var flokkað með ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) samælisviðmiðum (Lee et al., 2019). ^a Nær yfir COVID-19 og COVID-19 lungnabólgu. ^b Nær yfir bakteríu-, sveppa- og veirulungnabólgu, þar með talið af völdum stórfrumuveiru og PJP (<i>Pneumocystis jirovecii</i>). ^c Nær yfir stórfrumuveirusýkingar, endurvirkjun og veirublóðsmit. ^d Nær yfir nefkoksabólgu, sýkingu í efri hluta öndunarvegjar og veirusýkingu í efri hluta öndunarvegjar. ^e Nær yfir herpesveirusýkingu og ristil. ^f Nær yfir bakteríu- og veirusýkingar. ^g Nær yfir altækar sýkingar, sýkingar í slímhúð og sveppasýkingar í húð. ^h Nær yfir bakteríusýklasótt, pseudomonasblóðsmit, sýklasótt, sýklasóttarlost. ⁱ Tilkynnt var um boðefnafár og innrennslistengd tilvik samkvæmt mati rannsakanda með leiðbeiningum byggðum á tímamarki þess frá upphafi innrennslis. Greint er frá gögnum um þessi tilvik hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með ráðlögðum stigvaxandi skömmtum (N=197). ^j Nær yfir breytingar á geðrænu ástandi, vitsmunaröskun, heilakvilla, svefndruna, ruglástand, athyglisruflun og vistarfyrirgöngu. ^k Nær yfir málstol og þvoglumælg. ^l Stigagjöf fyrir ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) var ekki framkvæmd á kerfisbundinn hátt. ^m Nær yfir þaninn kvið, óþægindi í kviðarholi, kviðverki, verk neðarlega og ofarlega í kviðarholi ⁿ Nær yfir húðbólgu, roða, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot og eitrunarútpot. ^o Nær yfir þróttleysi, þreytu, vanlíðan og svefnhöfði. ^p Nær yfir staðbundinn bjúg, ú		

meðhöndlaðir voru með ráðlögðum stigvaxandi skömmtum, var tíðni boðefnafárs 52%, þ.m.t. boðefnafárs af stigi 1 (35%), af stigi 2 (16%) og af stigi 3 (0,8%). Endurtekið boðefnafár kom fram hjá 20% sjúklinga með r/r DLBCL.

Hjá sjúklingum með r/r FL eða r/r DLBCL (samanlagt) sem voru meðhöndlaðir með ráðlögðum stigvaxandi skömmtum, fengu 24% boðefnafár eftir lotu 1, dag 1 eða 2, fengu 29% boðefnafár eftir lotu 1, dag 8 eða 9 og 26% upplifðu boðefnafár eftir lotu 1, dag 15 eða 16. Frá og með lotu 2 fengu 22% sjúklinga boðefnafár. Frá og með lotu 3 fengu 4,6% sjúklinga boðefnafár. Með áframhaldandi skömmtum Ordspono minnkaði tíðni og alvarleiki boðefnafárs.

Af sjúklingum sem upplifðu boðefnafár, fengu 96% upphaflega boðefnafárstilvik meðan á stigvaxandi skömmtun stóð eða með fyrsta 80 mg skammtinum fyrir r/r FL eða 160 mg skammtinum fyrir r/r DLBCL; 3,7% fengu fyrsta boðefnafárstilvikið eftir annan 80 mg skammtinn fyrir r/r FL eða 160 mg skammtinn fyrir r/r DLBCL.

Miðgildi tíma þar til boðefnafár kom fram frá lokum innrennslis í öllum skömmtum í samsettum hópi sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með ráðlagðri skömmtun var 19,8 klst. (bil: -3,4 klst. til 9 dagar). Miðgildi tíma þar til boðefnafár kom fram frá lokum innrennslis á degi 1 eða degi 2 í lotu 1 var 6 klukkustundir (bil: -2,4 klukkustundir til 4 dagar), á degi 8 eða 9 í lotu 1 var það 22 klukkustundir (bil: 3,7 klukkustundir til 5 dagar), og á degi 15 eða 16 í lotu 1 var það 22 klukkustundir (bil: -3,4 klukkustundir til 9 dagar). Tímabundin hækkuð lifrarensím (ALAT eða ASAT > 3 x ULN) voru samhliða boðefnafárs hjá 6,5% sjúklingum með boðefnafár. Einn sjúklingur (0,5%) hætti vegna boðefnafárs.

99% boðefnafárstilvika gengu til baka og miðgildi lengdar boðefnafárs var 2 dagar (bil: 1 til 10 dagar).

24% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með ráðlögðum stigvaxandi skömmtum fengu tocilizumab, 26% fengu barkstera og 13% fengu bæði tocilizumab og barkstera til að meðhöndla boðefnafár.

Sjúkrahúsinnlagnir vegna boðefnafárs hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir ráðlögðum stigvaxandi skömmtum, urðu hjá 14% sjúklinga og miðgildi lengdar var 2,0 dagar (á bilinu 1,0 til 9,0 dagar).

Meðal 372 sjúklinga með r/r FL eða r/r DLBCL sem fengu ORDSPONO var æxlislýsuheilkenni tilkynnt hjá 0,5% sjúklinga (N=2), í báðum tilvikum á 3 stigi. Í þessum tilvikum kom æxlislýsuheilkenni fram á degi 2 og degi 7 og gekk til baka innan 2 daga í báðum tilvikum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt hefur verið um ofskömmun, sem var meiri en sem nemur tvöföldum ráðlögðum skammti, hjá sjúklingum sem fengu Ordspono. Sumir þessara sjúklinga fengu einkenni sem samræmdust þekktri hættu í tengslum við Ordspono (sjá kafla 4.8). Ef um ofskömmun er að ræða skal fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf; önnur einstofna mótefni og mótefni samtengd við lyf (antibody drug conjugates), ATC-flokkur: Liggur ekki fyrir

Verkunarháttur

Odronextamab er tvísértækt mótefni sem byggir á IgG4 úr mönnum sem binst CD20, yfirborðsmótefnavaka B-frumu sem er til staðar á venjulegum og illkynja B-frumum og CD3, T-frumumótefnavaki sem tengist T-frumuviðtakaklasanum. Samtímis tenging beggja arma odronextamabs leiðir til myndunar taugamóta milli T-frumunnar og frumunnar sem tjáir CD20, sem leiðir til virkjunar T-frumu og myndunar fjölstofna frumuskemmandi T-frumuviðbragðs, sem leiðir til endurstýrðu rofi markfrumanna, m.a. á illkynja B-frumum.

Lyfhrif

B-frumufjöldi í blóðrás

Eftir gjöf ráðlagðra skammta af odronextamabi lækkuðu miðgildi B-frumna í blóðrás niður í ógreinanlegt magn (< 1 fruma/míkrólítra) fyrir viku 4 (dagur 1, lota 2 eftir fyrsta 80 mg skammtinn fyrir r/r FL eða 160 mg skammtur fyrir r/r DLBCL) hjá sjúklingum sem voru með greinanlegar B-frumur í upphafi. B-frumueyðing var viðvarandi meðan sjúklingar voru áfram á meðferð.

<

Ónæmissvörun

Meðan á meðferð stóð í rannsókn 1625 og rannsókn 1333 greindust mótefni gegn odronextamab (*anti-odroextamab antibodies*, ADA) hjá 1,5% (6/400) sjúklinga. Engin hlutleysandi mótefni komu fram. Engar vísbendingar um áhrif ADA á lyfjahvörf eða öryggi komu fram, hins vegar eru upplýsingar enn takmarkaðar.

Klínísk verkun og öryggi

Endurkomið eða þrálátt eitilfrumuæxli með hnútameingerð (r/r FL)

Verkun Ordspono var metin hjá 128 sjúklingum með r/r FL (byggt á WHO flokkun 2017) í opinni, fjölsetra, óslembaðri, fjölbáparannsókn: Rannsókn 1625. Rannsóknin náði til fullorðinna sjúklinga með vefjafræðilega staðfest eitilfrumuæxli með hnútameingerð af stigi 1-3a, þar sem sjúkdómurinn tók sig upp aftur eða varð þrálátur eftir að minnsta kosti 2 fyrri tegundir altækra meðferða, þar á meðal með and-CD20 mótefni og alkýlerandi lyfi. Þessi rannsókn náði til sjúklinga með fullnægjandi starfsemi beinmergs og líffæra. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sjúkdóm í miðtaugakerfi eða sem höfðu áður fengið ósamgena stofnfrumuígræðslu.

Eftir stigvaxandi skömmun í lotu 1 voru sjúklingar meðhöndlaðir með Ordspono 80 mg vikulega til loka lotu 4 og síðan 160 mg á 2 vikna fresti þar til sjúkdómurinn versnaði eða óviðunandi eiturverkanir komur fram. Sjúklingar sem héldu fullri svörun í 9 mánuði skiptu úr viðhaldsskammti sem var 160 mg á 2 vikna fresti í 160 mg á 4 vikna fresti.

Meðal 128 sjúklinga með r/r FL í rannsókn 1625 var miðgildi aldurs 61 ár (bil: 22 til 84), 38% voru 65 ára eða eldri, 53% voru karlkyns, 62% voru hvítir, 27% voru asískir, 51% með ECOG PS 0 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, frammistöðumat) og 48% með ECOG PS 1. Miðgildi fyrri meðferða var 3 (á bilinu 2 til 13), 72% sjúklinga voru með sjúkdóm sem var þrálátur við síðasta meðferðarval, 74% voru ónæm fyrir and-CD20 mótefni í fyrri meðferðarvali og 42% voru tvöfalt þrálátir (gegn and-CD20 mótefnum og alkýlerandi lyfjum) í hvaða tegund meðferðar sem er. Fjórtán prósent sjúklinga höfðu áður fengið PI3K hemla, 13% höfðu áður fengið lenalídómíð í samsettri meðferð með rituximabi, 26% voru með FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) skor upp á 2 (millistig) og 58% með FLIPI skor upp á 3 til 5 (hátt), 14% voru með sjúkdóm með fyrirferð, 49% voru með versnandi sjúkdóm innan 24 mánaða og 30% höfðu áður fengið blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (HSCT).

Endapunktur verkunar	Ordspono (N=128)
Tímabil fullrar svörunar (duration of complete response (DOCR)^b	N=94
Sjúklingar með tilvik, % (n)	38% (36)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	25 (20, NE)
CI=öryggisbil; KM=Kaplan-Meier; NE=ekki hægt að áætla.	
^a DOR er skilgreint sem tíminn frá því að skjalfest hlutasvörun eða full svörun kom fram þar til sjúklingurinn verður fyrir tilviki (skráð sjúkdómsframvinda eða dauðsfall af hvaða orsök sem er, hvort sem á sér stað fyrst).	
^b DOCR er skilgreint sem tíminn frá því að skjalfest full svörun kom fram þar til sjúklingurinn verður fyrir tilviki (skráð sjúkdómsframvinda eða dauðsfall af hvaða orsök sem er, hvort sem á sér stað fyrst).	

Fyrsta matið á svörum fór fram eftir 12 vikur. Miðgildi tíma til fyrstu svörunar var 2,7 mánuðir (bil: 1,8 til 7,9 mánuðir) og miðgildi tíma fram að fyrstu fullu svörunar var 2,7 mánuðir (bil: 2,3 til 7,9 mánuðir).

Miðgildi eftirfylgni fyrir DOR var 17,6 mánuðir (95% öryggisbil: 14,8; 29 mánuðir).

Endurkomið eða með þrálátu dreifðu stórfrumu B-eitilfrumukrabbameini (r/r DLBCL)

Verkun Ordspono var metin hjá 187 sjúklingum með r/r DLBCL (byggt á WHO flokkun 2017) í opinni, fjölsetra, óslembaðri, fjölbáttarannsókn: Rannsókn 1625 (n=127) og rannsókn 1333 (n=60). Báðar rannsóknir náðu til fullorðinna sjúklinga með r/r DLBCL eftir a.m.k. 2 fyrri tegundir altækra meðferða, þar á meðal með and-CD20 mótefni og alkýlerandi lyfjum. Rannsókn 1333 náði til sjúklinga sem náðu framförum eftir CAR-T meðferð. Báðar rannsóknir náðu til sjúklinga með fullnægjandi starfsemi beinmergs og líffæra. Báðar rannsóknir útilokuðu sjúklinga með sjúkdóm í miðtaugakerfi eða sem höfðu áður fengið ósamgena stofnfrumuúgræðslu.

Eftir stigvaxandi skömmtun í lotu 1 voru sjúklingar meðhöndlaðir með Ordspono 160 mg vikulega til loka lotu 4 og síðan 320 mg á 2 vikna fresti þar til sjú

Tafla 9: Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með r/r DLBCL í rannsókn 1625

Endapunktur verkunar	Ordspóni (N=127)
Hlutlæg svörunartíðni (objective response rate, ORR) % (n) (95% CI)	52% (66) (43, 61)
Hutfall, % (n) með fulla svörun (CR) (95% CI)	31% (40) (24, 40)
Hlutfall hlutasvörunar (PR), % (n) (95% CI)	20% (26) (14, 29)
Tímabil svörunar (duration of response, DOR)^a	N=66
Sjúklingar með tilvik, % (n)	61% (40)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	11 (5, 25)
Tímabil fullrar svörunar (duration of complete response, DOCR)^b	N=40
Sjúklingar með tilvik, % (n)	50% (20)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	18 (10, NE)
CI=öryggisbil; KM=Kaplan-Meier; NE=ekki hægt að áætla.	
^a DOR er skilgreint sem tíminn frá því að skjalfest hlutasvörun eða full svörun kom fram þar til sjúklingurinn verður fyrir tilviki (skráð sjúkdómsframvinda eða dauðsfall af hvaða orsök sem er, hvort sem á sér stað fyrst).	
^b DOCR er skilgreint sem tíminn frá því að skjalfest full svörun kom fram þar til sjúklingurinn verður fyrir tilviki (skráð sjúkdómsframvinda eða dauðsfall af hvaða orsök sem er, hvort sem á sér stað fyrst).	

Fyrsta matið á svörum fór fram eftir 12 vikur. Miðgildi tíma til fyrstu svörunar var 2,6 mánuðir (bil: 0,8 til 6,4 mánuðir) og miðgildi tíma fram að fyrstu fullu svörunar var 2,6 mánuðir (bil: 1,4 til 8,1 mánuðir).

Miðgildi eftirfylgni fyrir DOR var 30 mánuður (95% öryggisbil: 14,7; 32,2 mánuðir).

Rannsókn 1333: r/rDLBCL eftir CAR-T meðferð

Í rannsókn 1333 á 60 r/r DLBCL sjúklingum með bakslag eða svöruðu illa CAR-T meðferð var miðgildi aldurs 63 ár (á bilinu: 27 til 82), 45% voru 65 ára eða eldri, 65% voru karlkyns, 77% voru hvítir, 3,3% voru svartir, 8% voru asískir, 23% með ECOG PS 0 og 77% með ECOG PS 1. Miðgildi fjölda altækra fyrri meðferða var 3 (bil: 2 til 9) og 72% svöruðu illa CAR-T, hvaða tegund meðferðar sem er.

Verkun var staðfest á grundvelli aðalendapunkts verkunar með hlutlægrri svörunartíðni (ORR) og aukaendapunkts tímabils svörunar (DOR) sem metin var af óháðri miðlægrri endurskoðunarnefnd (IRC) með Lugano-viðmiðunum 2014 (sjá töflu 10).

Tafla 10: Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með r/r DLBCL í rannsókn 1333

Endapunktur verkunar	Ordspóni (N=60)
Hlutlæg svörunartíðni (ORR) % (n) (95% CI)	48% (29) (35, 62)
Full svörun (CR) % (n)	32% (19)

(95% CI)	(20, 45)
Hlutasvörun (PR) % (n) (95% CI)	17% (10) (8, 29)
Tímabil svörunar (DOR)^a	N=29
Sjúklingar með tilvik, % (n)	38% (11)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	15 (3, NE)
CI=öryggisbil; KM=Kaplan-Meier; NE=ekki hægt að áætla. ^a DOR er skilgreint sem tíminn frá því að skjalfest hlutasvörun eða full svörun kom fram þar til sjúklingurinn verður fyrir tilviki (skráð sjúkdómsframvinda eða dauðsfall af hvaða orsök sem er, hvort sem á sér stað fyrst).	

Miðgildi tímalengdar eftirfylgni fyrir DOR var 15 mánuðir (95% öryggisbil: 4,3; 16,3 mánuðir).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Ordspónu hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á krabbameini í þroskuðum B-frumum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf odronextamabs voru skoðuð hjá sjúklingum með B-frumu eitilæxli sem ekki er af Hodgkin-gerð (B-NHL) á skammtabili frá 0,03 mg til 320 mg eftir innrennsli í bláæð. Á meðan á stigvaxandi skömmtun stendur er dreifing og brotthvarf odronextamabs háð styrkleika og tíma. Þar sem skammtaþéttni eykst við áframhaldandi meðferð í ≥ 80 mg, verða lyfjahvörf odronextamabs línuleg og í réttu hlutfalli við skammta í jafnvægi. Útsetningarbreytur við skammta ≥ 80 mg voru um það bil í réttu hlutfalli við skammtanna (sjá töflu 11). Lyfjahvörf voru svipuð hjá öllum B-NHL sjúklingahópum sem metin voru.

Tafla 11: Fyrirhugaðar útsetningarbreytur ráðlagða skammta af odronextamabi

	C_{max} (mg/l)^a	C_{lág.}(mg/l)^a	AUC_τ(mg*dag/l)^{a,b}
Eitilfrumuæxli með hnútameingerð			
80 mg vikulega (vika 12, lota 4, dagur 15)	44,7 (18,4; 71,4)	28,8 (8,55; 47,9)	238 (88,1; 389)
160 mg á 2 vikna fresti (við jafnvægi, vikur 24-26)	67,9 (29,8; 105)		

Dreifing

Áætlað rúmfræðilegt meðaltal (CV%) dreifingarrúmmáls við jafnvægi ($V_{d_{ss}}$) fyrir odronextamab er 9,34 l (CV% 48,5).

Umbrot

Búist er við að odronextamab umbroti í lítil peptíð með niðurbrotsleiðum.

Brotthvarf

Odronextamab er miðlað af tveimur samhliða ferlum, línulegu, ómettanlegu niðurbrotsferli og ólínulegri, mettaðri markmiðluðum ferli, með meiri úthreinsun við minni skammta.

Eftir gjöf síðasta skammts af 160 mg á 2 vikna fresti við jafnvægi var tíminn til að ná lægri magngreiningarmörkum (*lower limit of quantification*-LLOQ, 0,00313 mg/l) 19 vikur og tíminn til að ná 1% af miðgildi C_{max} af 160 mg skammti á 2 vikna fresti var 12 vikur.

Eftir gjöf síðasta skammts af 320 mg á 2 vikna fresti við jafnvægi var tíminn til að ná LLOQ (0,00313 mg/l) 24 vikur og tíminn til að ná 1% af miðgildi C_{max} af 320 mg skammti á 2 vikna fresti var 16 vikur.

Sérstakir sjúklingahópar

Enginn klínískt mikilvægur munur á útsetningu fyrir odronextamab kom fram eftir aldri (22 til 89 ára; N=507), kyni, kynþætti [hvítir (N=316), asískir (N=129) eða svartir (N=7)], líkamsþyngd, skerta nýrnastarfsemi eða væga til miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum odronextamabs sýndi að kreatínínúthreinsun (CrCL) hefur ekki áhrif á lyfjahvörf odronextamabs. Enginn klínískt mikilvægur munur á útsetningu fyrir odronextamabi kom fram hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og með vægt skerta nýrnastarfsemi (N=178; CrCL ≥ 60 til < 90 ml/mín), í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (N=110; CrCL ≥ 30 til < 60 ml/mín.), og alvarlega skerta nýrnastarfsemi (N=4; CrCL ≥ 15 til < 30 ml/mín.).

Skert lifrarstarfsemi

Enginn klínískt mikilvægur munur á útsetningu fyrir odronextamab kom fram hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og með vægt skerta lifrarstarfsemi (N=78; heildarbilirúbín $> ULN$ í 1,5 x ULN eða ASAT $> ULN$) og í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (N=5; heildarbilirúbín $> 1,5$ til 3 x ULN og hvers kyns ASAT). Áhrif alvarlegrar lifrarskerðingar (heildarbilirúbíns > 3 til 10 x ULN og hvaða ASAT sem er) á lyfjahvörf odronextamabs eru ekki þekkt.

6. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
L-histidín einhýdróklóríð einhýdrat
Súkrósi
Pólýsorbit 80 (E433)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika fyrir notkun eftir þynningu Ordspono innrennslislausnar sem hér segir:

- í kæli (2 °C til 8 °C) fyrir alla skammta í allt að 24 klst.
- við stofuhita (20 °C til 25 °C) í allt að 6 klukkustundir fyrir 0,2 mg skammtinn með albúmini (úr mönnum).
- við stofuhita (20 °C til 25 °C) í allt að 12 klukkustundir fyrir skammta sem eru 0,5 mg eða stærri.

Fargið þynntri innrennslislausn ef geymslutími fer yfir þessi mörk.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax, eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans en ættu venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 °C til 8 °C, nema þynning hafi átt sér stað með stýrðri og gildaðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Geymsluskilýrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

2 mg innrennslisþykkni, lausn

1 ml af innrennslisþykkni, lausn í 2 ml hettuglasi úr glæru gleri af gerð I með gráum húðuðum klóróbútýltappa og innsigluðu álloki með dökkbláu smelluloki sem inniheldur 2 mg af odronextamabi.

Pakkning inniheldur eitt hettuglas.

80 mg innrennslisþykkni, lausn

4 ml af innrennslisþykkni, lausn í 10 ml hettuglasi úr glæru gleri af gerð I með gráum húðuðum klóróbútýltappa og innsigliðu álloki með ljósgrænu smelluloki sem inniheldur 80 mg af odronextamabi.

Pakkning inniheldur eitt hettuglas.

320 mg innrennslisþykkni, lausn

16 ml af innrennslisþykkni, lausn í 20 ml hettuglasi úr glæru gleri af tegund I með gráum húðuðum klóróbútýltappa og innsigliðu álloki með hvítu smelluloki sem inniheldur 320 mg af odronextamab.

Pakkning inniheldur eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar varúðarráðstafanir

Viðhafa skal smitgát við meðhöndlun þessa lyfs. Ordspono inniheldur engin rotvarnarefni og er eingöngu einnota. Fargið því sem eftir er í hettuglasinu. Ekki hrista.

Þynningarleiðbeiningar

Skoða sjónrænt með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf. Ordspono er tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til fölgul lausn. Farga á hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, upplituð eða inniheldur agnir.

Undirbúningur á 0,2 mg skammti

- Undirbúið albúmín (úr mönnum) í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn í 100 ml innrennslispoka [pólývínýlklóríð (PVC) eða pólýólefín (PO)] samkvæmt töflu 12 hér að neðan.
 - **Athugið:** Albúmín (úr mönnum) þarf aðeins fyrir 0,2 mg skammtinn til að koma í veg fyrir að odronextamab frásogist í inndælingarsíuna. Þegar albúmín (úr mönnum) er notað, vinsamlegast sjá Rekjanleiki í kafla 4.4.
- Endanlegur styrkur albúmíns (úr mönnum) skal vera 0,04%.

Tafla 12: Dæmi um styrk albúmíns (úr mönnum) og rúmmál sem þarf fyrir 0,2 mg skammtinn

Albúmín (úr mönnum) styrkur ^a	Rúmmál albúmíns (úr mönnum) til að bæta í 100 ml natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfslausn, innrennslispoka
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
^a Albúmín (úr mönnum): notið þann styrk sem fáanlegur er á svæðinu. Dæmi um styrkleika, en takmarkast ekki við þá: 5%, 20% eða 25%.	

- Blandið albúminu (úr mönnum) og natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn með því að hvolfa henni varlega. Má ekki hrista.
- Takið 1 hettuglas með 2 mg af Ordspono.
- Draga á 0,1 ml úr 2 mg Ordspono hettuglasinu með 1 ml sprautu og bæta í tilbúna 100 ml innrennslispokann.
- Blandið þynntri lausn með því að hvolfa henni varlega. Má ekki hrista.

- Takið 1 hettuglas með 2 mg af Ordspono.
- Draga á 0,25 ml úr 2 mg Ordspono hettuglasinu með 1 ml sprautu og bæta í tilbúna 50 ml innrennslispokann.
- Blandið þynntri lausn með því að hvolfa henni varlega. Má ekki hrista.

Undirbúningur á 1 mg eða stærri skammti

- Taka skal 50 ml eða 100 ml innrennslispoka (PVC eða PO) sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.
- Taka skal nauðsynlegan fjölda hettuglasa og draga viðeigandi rúmmál af Ordspono.
 - Sjá töflu 13 fyrir tiltekið rúmmál fyrir viðeigandi skammt.
 - Sjá töflu 14 fyrir tiltekið rúmmál fyrir skammtabreytingar (sjá kafla 4.2).
- Bætið viðeigandi rúmmáli af Ordspono í innrennslispokann.
- Blandið þynntri lausn með því að hvolfa henni varlega. Má ekki hrista.

Töflur sem sýna yfirlit yfir þynningu fyrir gjöf

Tafla 13: Rúmmál Ordspono til að bæta við innrennslispoka (staðlaðir skammtar)

Ordspono skammtur (mg)	Magn af Ordspono í hverju hettuglasi (mg)	Styrkur hettuglass (mg/ml)	Heildarrúmmál Ordsponos til að undirbúa skammt (ml)	Albúmín (úr mönnum) nauðsynlegt	Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, innrennslispoki (PO eða PVC) rúmmál (ml)
0,2	2	2	0,1	Já	100
0,5	2	2	0,25	Nei	50
2	2	2	1	Nei	50 eða 100
10	2	2	5	Nei	50 eða 100
80	80	20	4	Nei	50 eða 100
160	80	20	8	Nei	50 eða 100
320	320	20	16	Nei	50 eða 100

Tafla 14: Annað rúmmála af Ordspono til að bæta við innrennslispokann fyrir skammtabreytingar

Ordspono skammtur (mg)	Magn af Ordspono í hverju hettuglasi (mg)	Styrkur hettuglass (mg/ml)	Heildarrúmmál Ordspono (ml)	Albúmín (úr mönnum) nauðsynlegt	Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, innrennslispoki (PO eða PVC) rúmmál (ml)
1	2	2	0,5	Nei	50 eða 100
5	2	2	2,5	Nei	50 eða 100
40	80	20	2	Nei	50 eða 100

Fyrir geymsluskilyrði þynntu lausnarinnar í innrennslispokum, sjá kafla 6.3.

Lyfjagjöf

Ordspono er eingöngu til notkunar í bláæð eftir þynningu. Ordspono verður að þynna að viðhafðri smitgát.

- Fyrsta lotan af Ordspono er gefin með innrennsli á 4 klukkustundum. Ef Ordspono þolist í lotu 2 á degi 1 má stytta innrennslistímann í 1 klukkustund fyrir alla síðari skammta.
- Ekki má gefa Ordspono með inndælingu í bláæð, hvorki með hraðri inndælingu (push) né sem stakan skammt (bolus).
- Sjá forlyfjagjöf og eftirlyfjagjöf í töflu 1.
- Fyrir skammta sem þolast ekki, sjá leiðbeiningar um meðhöndlun í töflum 4, 5 og 6.

Eftir að Ordspono hefur verið þynnt samkvæmt ofangreindum leiðbeiningum skal gefa það á eftirfarandi hátt:

- Tengja skal tilbúna innrennslispokann sem inniheldur endanlegu Ordspono lausnina við slöngur fyrir innrennslið sem skulu vera úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýetýleni (PE) fódruðu PVC eða pólýúretani (PU). Mælt er með því að nota 0,2-míkrón eða 5-míkrón pólýetersúlfón (PES) síu.
- Fyllið alla innrennslisslönguna til enda með Ordspono.
- Ekki má blanda Ordspono saman við önnur lyf eða gefa önnur lyf samtímis í gegnum sömu innrennslisslöngu.
- Þegar Ordspono innrennsli er lokið skal skola innrennslisslönguna með nægilegu rúmmáli af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að tryggja að allt innihald innrennslispokans sé gefið.

Förgun

Lágmarka skal losun lyfja út í umhverfið. Ekki skal farga lyfjum í skólp og forðast skal förgun með heimilissorp.

Fylgja skal nákvæmlega eftir eftirfarandi atriðum varðandi notkun og förgun sprauta og annarra beitra læknistækja:

- Nálar og sprautur má aldrei endurnota.
- Setja skal allar notaðar nálar og sprautur í ílát fyrir oddhvassa hluti (stunguheld einnota ílát).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Nafn og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Ordspono er markaðssett, hafi allir sjúklingar/umönnunaraðilar sem búist er við að noti Ordspono aðgang að/hafi undir hönum sjúklingakort sem upplýsir og útskýrir fyrir sjúklingum áhættuna á boðefnafári og eiturverkunum á taugakerfi, þ.m.t. heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS). Sjúklingakortið inniheldur einnig mikilvægar upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk sem meðhöndlar sjúklinginn um að sjúklingurinn sé að fá Ordspono sem getur valdið boðefnafári og eiturverkunum á taugakerfi, þ.m.t. ICANS.

- **Sjúklingakortið** skal innihalda eftirfarandi lykilskilaboð:
 - Lýsing á helstu teiknum og einkennum boðefnafárs og eiturverkunum á taugakerfi, þ.m.t. ICANS
 - Áminning um að sjúklingum skuli leiðbeint um að vera í nálægð við fullgilda heilsugæslu í að minnsta kosti 24 klst. eftir gjöf hvers skammts í stigvaxandi skammtaáætlun fyrir Ordspono og eftir fyrsta heila skammtinn.
 - Lýsing á því hvenær á að leita tafarlausrar aðstoðar hjá heilbrigðisstarfsmanni eða leita neyðaraðstoðar ef teikn og einkenni boðefnafárs eða eiturverkana á taugakerfi, þ.m.t. ICANS gera vart við sig
 - Tengiliðaupplýsingar læknis sem ávísar lyfinu

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14a(4) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að leggja fram frekari vísbendingar um verkun og öryggi odronextamabs við endurkomnu eða þrálátu dreifðu stórfrumu B-eitilfrumukrabbameini mun markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr rannsókn R1979-HM-2299, 3. stigs, slembiraðaða, opinni rannsókn sem metur verkun og öryggi odronextamabs í samanburði við hefðbundna meðferð hjá þátttakendum með endurkomið eða þrálátt, ágennt B-frumu eitilæxli sem ekki er af Hodgkin-gerð	Nóvember 2028
Til að leggja fram frekari vísbendingar um verkun og öryggi odronextamabs við endurkomnu eða þrálátu eitilfrumuæxli með hnútameingerð mun markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr rannsókn R1979-ONC-22102, 3. stigs, slembiraðaða, opinni rannsókn sem metur verkun og öryggi odronextamabs í samanburði við lenalidómið hjá þátttakendum með endurkomið eða þrálátt eitilfrumuæxli með hnútameingerð og randbeltiseitilæxli (e. <i>marginal zone lymphoma</i>).	September 2031

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Ordspono 2 mg innrennslisþykkni, lausn
odronextamab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 2 mg odronextamab í 1 ml í styrkleikanum 2 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, L-histidín einhýdróklóríð einhýdrat, súkrósi, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

innrennslisþykkni, lausn
2 mg/1 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til innrennslis í bláæð eftir þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki hrista hettuglasið

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1843/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ordspono 2 mg innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)
odronextamab
i.v. eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 mg/1 ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Ordspóno 80 mg innrennslisþykkni, lausn
odronextamab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 80 mg odronextamab í 4 ml í styrkleikanum 20 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, L-histidín einhýdróklóríð einhýdrat, súkrósi, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

innrennslisþykkni, lausn

80 mg/4 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til innrennslis í bláæð eftir þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki hrista hettuglasið

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1843/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ordspono 80 mg innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)
odronextamab
i.v. eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

80 mg/4 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Ordspóno 320 mg innrennslisþykkni, lausn
odronextamab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 320 mg odronextamab í 16 ml í styrkleikanum 20 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, L-histidín einhýdróklóríð einhýdrat, súkrósi, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

innrennslisþykkni, lausn

320 mg/16 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til innrennslis í bláæð eftir þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki hrista hettuglasið

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1843/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ordspono 320 mg innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)
odronextamab
i.v. eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

320 mg/16 ml

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á MILLISTYKKI Í UMBÚÐUM SEM ER PAPPÍRSBÆKLINGUR Í YTRI ÖSKJU
--

6. ANNAD

Uppfylling í umbúðum

Þessar blaðsíður eru auðar að yfirlögðu ráði.
Prentaður fylgiseðill fylgir í öskjunni.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ordspono 2 mg innrennslisþykkni, lausn
Ordspono 80 mg innrennslisþykkni, lausn
Ordspono 320 mg innrennslisþykkni, lausn
odronextamab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun afhenda þér sjúklingakort. Lestu það vandlega og fylgdu fyrirmælunum sem eru á því. Hafðu sjúklingakortið ávallt meðferðis.
- Sýnið læknum eða hjúkrunarfræðingi alltaf sjúklingakortið þegar þú ferð til þeirra eða ferð á sjúkrahús.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ordspono og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Ordspono
3. Hvernig gefa á Ordspono
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ordspono
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ordspono og við hverju það er notað

Ordspono er tegund mótefna sem er krabbameinslyf. Ordspono inniheldur virka efnið odronextamab.

Ordspono er notað hjá fullorðnum til að meðhöndla eftirfarandi blóðkrabbamein:

- Eitilfrumuæxli með hnútameingerð
- Dreift stórfrumu B-eitilfrumukrabbamein

Í eitilfrumuæxli með hnútameingerð og í dreifðu stórfrumu B-eitilfrumukrabbameini verða tegundir hvítra blóðkorna sem vernda þig gegn sýkingum og kallast „B-frumur“ krabbameinsvaldandi. Óeðlilegu B-frumurnar virka ekki rétt og vaxa of hratt. Þessar krabbameins-B-frumur ryðja úr vegi venjulegum B-frumum í beinmergnum og eitlum.

Ordspono er gefið sjúklingum sem hafa þegar reynt að minnsta kosti tvær fyrri meðferðir við eitilfrumuæxli með hnútameingerð eða dreifðu stórfrumu B-eitilfrumukrabbameini (þrálátt), þegar annað hvort krabbameinið hefur ekki svarað þeim eða það hefur komið aftur (bakslag).

- Í þessu tilfelli festist odronextamab við markefni sem finnast á B frumum, þar með talið krabbameins-, „B-frumum“, og annað markefni sem finnst á „T-frumum“ sem er önnur gerð hvítra blóðkorna.
- T-frumur eru einnig hluti af vörnum líkamans en þær geta eytt innrásarfrumum.
- Með því að tengja T-frumur og B-frumur saman eins og með brú, hvetur Ordspono T-frumurnar til að eyða krabbameins-B-frumunum.
- Þetta hjálpar til við að stjórna eítílfrumuæxli með hnútameingerð og dreifðu stórfrumu B-eítílfrumukrabbameini og koma í veg fyrir útbreiðslu þeirra.

2. Áður en þér er gefið Ordspono

Ekki má gefa þér Ordspono

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir odronextamabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú heldur að þú sért með ofnæmi eða ert ekki viss skal ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Ordspono.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Ordspono ef:

- þú hefur einhvern tíma verið með hjarta-, lungna-, lifrar- eða nýrnvandamál
- þú er með sýkingu eða hefur verið með sýkingu sem var þrálát eða kemur oft aftur. Veita skal meðferð við sýkingu áður en þú færð Ordspono.
- þú fékkst nýlega bóluefni eða átt að fá bóluefni í náinni framtíð. Ákveðin bóluefni á ekki að gefa á meðan þú ert á meðferð með Ordspono.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig eða þú ert ekki viss skal ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Ordspono.

Láttu lækinn strax vita ef þú færð merki eða einkenni um einhverja af aukaverkunum sem taldar eru upp hér að neðan meðan á meðferð með Ordspono stendur eða eftir hana. Þú gætir þurft læknisumönnun án tafar. Algengustu einkenni hversrar aukaverkunar eru talin upp í kafla 4 undir „Alvarlegar aukaverkanir“.

- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun láta gera blóðrannsóknir til að athuga hvort um þetta ástand sé að ræða.
- Þú átt að drekka nægilega mikið af vökva fyrir hvert innrennsli af Ordspono og þér gætu verið gefin lyf sem hjálpa til við að lækka há gildi þvagsýru.
- Þessar aðgerðir gætu hjálpað til við að draga úr hugsanlegum aukaverkunum æxlislýsuheilkennis.
- **Lungnabólga (millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur)** – þú getur fengið merki og einkenni sem gætu meðal annars náð til nýs eða versnandi hósta, mæði

Börn og unglingar

Ordspono á ekki að nota handa börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem Ordspono hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Ordspono

Látið lækninn vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúruleyf.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð er mikilvægt að leita ráða lækninum. Ekki er mælt með notkun Ordspono á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvörn. Ordspono getur skaðað ófædda barnið.

Getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn á meðan meðferð stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir síðasta Ordspono skammt.

Brjóstagið

Þú mátt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir síðustu meðferð með Ordspono. Þetta er vegna þess að ekki er vitað hvort Ordspono berst í brjóstamjólki og gæti því skaðað barnið.

Akstur og notkun véla

Ordspono hefur lítil áhrif á hæfni þína til að aka, hjóla eða notkunar verkfæra eða véla. Sumir finna fyrir þreytu, sundli, eru vankaðir eða ruglaðir á meðan þeir taka Ordspono. Ef þú finnur fyrir einkennum sem geta haft áhrif á hæfni þína til aksturs skaltu ekki aka eða nota tæki eða vélar fyrir en einkennin hverfa. Sjá kafla 4 fyrir

- Eftir lotu 4 færðu viðhaldsskammt á 2 vikna fresti.

Lyf sem gefin eru fyrir og eftir meðferð með Ordspono

Þú munt fá önnur lyf fyrir og eftir meðferð með Ordspono í lotu 1 og lotu 2, degi 1 og degi 8. Þessi lyf hjálpa til við að draga úr hættu á boðefnafári og innrennslistengdum viðbrögðum. Þessi lyf gætu verið:

- Barksterar - t.d. dexametasón
- Parasetamól
- Andhistamín - eins og dífenhýdramín

Eftir lotu 2, dag 8 mun lækinn ákveða hvort þú þurfir að halda áfram að taka önnur lyf til að draga úr aukaverkunum af Ordspono í komandi lotum.

Hversu mikið Ordspono skal gefa

Til meðferðar á eitilfrumuæxli með hnútameingerð og dreifðu stórfrumu B-eitilfrumukrabbameini, eru meðferðarlotur 1, 2, 3 og 4 með Ordspono 21 dagar.

Í lotu 1 munt þú fá stigvaxandi skammta af Ordspono til að meðhöndla eitilfrumuæxli með hnútameingerð og dreifðu stórfrumu B-eitilfrumukrabbameini á eftirfarandi dögum:

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

Í lotum 2, 3 og 4 verður þér gefinn skammtur á degi 1, 8 og 15:

- fyrir eitilfrumuæxli með hnútameingerð: 80 mg
- fyrir dreift stórfrumu B-eitilfrumukrabbamein: 160 mg

Ef skammti þínum af Ordspono seinkar af einhverjum ástæðum gætir þú þurft að byrja meðferð aftur frá lotu 1.

Viku eftir lok 4. lotu færðu viðhaldsskammt á 2 vikna fresti.

Viðhaldsskammtar eru eftirfarandi:

- fyrir eitilfrumuæxli með hnútameingerð: 160 mg
- fyrir dreift stórfrumu B-eitilfrumukrabbamein: 320 mg

Ef krabbameinið hefur verið í sjúkdómshléi í að minnsta kosti 9 mánuði gæti lækinn ákveðið að minnka skammtaðni úr á 2 vikna fresti í á 4 vikna fresti.

Lækinn gæti haldið meðferðinni áfram svo fremi sem þú haldir áfram að svara Ordspono og svo lengi sem aukaverkanir eru ekki of alvarlegar. Lækinn gæti seinkað meðferð með Ordspono eða hætt henni alveg ef þú færð ákveðnar auk

Leitið til læknis eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þessar aukaverkanir geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur eða jafnvel eftir að meðferð lýkur.

Alvarlegar aukaverkanir

Látið lækninn vita án tafar ef þú finnur fyrir einkennum eftirfarandi alvarlegu aukaverkana. Þú munt e.t.v. aðeins fá eitt eða sum af þessum einkennum.

Boðefnafár (mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Merki og einkenni geta verið:

- hiti (38 °C eða hærri)
- sundl eða eru vankaðir
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur
- öndunarerfiðleikar
- kuldahrollur eða skjálfti
- höfuðverkur

Sýkingar (mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Merki og einkenni geta verið:

- hiti (38 °C eða hærri)
- kuldahrollur eða skjálfti
- hósti eða mæði
- hálsbólga
- verkur við þvaglát

Mjög algengar sýkingar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- COVID 19
- sýking í lungum (lungnabólga)
- cytómegalóveirusýking sem getur valdið alvarlegum fylgikvillum hjá einstaklingum með skerta starfsemi ónæmiskerfisins
- sýking í nefi og koki (sýking í efri hluta öndunarfæra)
- sýking í líffærum sem safna og kasta þvagi (þvagfærasýking)
- herpesveirusýking

Algengar sýkingar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýking í loftvegum (öndunarfærum)
- sveppasýking
- bólga í skútum (skútabólga)
- blóðeitrun (sýklasótt)
- bakteríur í blóði (bakteríublóðsmit)

Áhrif á taugakerfið (sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Merki og einkenni geta m.a. verið:

- höfuðverkur
- sundl
- minnkuð heilastarfsemi, svo sem erfiðleikar við að hugsa
- kvíðatilfinning
- ringlun

Æxlislýsuheilkenni (sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
Merki og einkenni geta m.a. verið:

- máttleysi
- mæði
- ringlun
- óreglulegur hjartsláttur
- vöðvakrampar

Lungnabólga (millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur) (algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Merki og einkenni geta m.a. verið:

- mæði
- nýr eða versnandi hósti

Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna meðan á meðferð með Ordspono stendur eða eftir hana skal tafarlaust leita læknis. Þú gætir þurft læknisaðstoð.

Aðrar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú færð einhverjar af þessum aukaverkunum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hiti (sótthiti)
- Vöðvaverkir eða beinverkir (stoðkerfisverkir)
- Þreytutilfinning (þreyta)
- Niðurgangur
- Útbrot
- Hósti
- Bólgna hendur, ökkla eða fætur (bjúgur)
- Ógleði
- Magaverkur (kviðverkur)
- Hægðatregða
- Innrennslistengd viðbrögð
- Minni svengdartilfinning (minnkuð matarlyst)
- Erfiðleikar við að sofna eða halda áfram að sofa (svefnleysi)
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- Höfuðverkur
- Andnað í hvíld eða við áreynslu (mæði)
- Uppköst

Sést í blóðprufum

- Lítil fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem getur valdið þreytu eða mæði
- Lítið magn sumra tegunda hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð, eítílfrumnafæð), sem getur aukið hættu á sýkingu
- Lítil blóðflagnafjöldi (blóðflagnafæð) sem getur aukið líkur á marblettum eða blæðingu
- Lítið magn kalíums, natríums eða fosfats (blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun eða blóðfosfatslækkun)
- Hátt syurmagn í blóði (blóðsykurshækkun)
- Mikið magn alanín-aminótransferasa eða aspartat-aminótransferasa í blóði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ástand sem getur valdið bólgu í lungnavef sem getur haft áhrif á getu til að anda (millivefslungnasjúkdómur)
- Hiti vegna fárra dauðfyrninga (tegund af hvítum blóðkornum)

Sést í blóðprufum

- Mikið magn gamma-glútamýltransferasa, ensíms sem finnst aðallega í lifur
- Lítið magn magnesíums (blóðmagnesíumlækkun)
- Lítið magn albúmíns (blóðalbúmínlækkun)
- Hækkun gildi bílirúbíns, en það getur valdið gulnun húðar eða augna og dökku þvagi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Erfiðleikar við tal (málstol)
- Hratt niðurbrot æxlisfrumna sem kallast æxlislýsuheilkenni. Þetta getur valdið efnafræðilegum breytingum í blóði og skemmdum á líffærum, þar með talið nýrum, hjarta og lifur
- Áhrif á taugakerfið með einkennum sem geta falið í sér ruglástand eða minnkaða árvekni (heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum eða taugaskemmdum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ordspono

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ordspono verður geymt hjá heilbrigðisstarfsmönnum á sjúkrahúsi eða heilsugæslustöð. Þessar geymsluupplýsingar eru ætlaðar þeim.

Órofið hettuglas

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax, eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans en ættu venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C, nema þynning hafi átt sér stað með stýrðri og gildaðri smitgát.

Læknirinn mun farga öllum óþörfum lyfjum á viðeigandi hátt. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ordspono inniheldur

- Virka innihaldsefnið er odronextamab.
- Ordspono 2 mg: Hvert hettuglas inniheldur 2 mg af odronextamabi (í 1 ml af þykkni) í styrknum 2 mg/1 ml.
- Ordspono 80 mg: Hvert hettuglas inniheldur 80 mg af odronextamabi (í 4 ml af þykkni) í styrknum 20 mg/1 ml.
- Ordspono 320 mg: Hvert hettuglas inniheldur 320 mg af odronextamabi (í 16 ml af þykkni) í styrknum 20 mg/1 ml.

Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín einhýdróklóríð einhýdrat, súkrósi, pólýsorbit 80 (E433) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Ordospono og pakkningastærðir

Ordspono innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni), er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus til fölgul lausn, í hettuglasi úr gleri.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
Írland
Sími: +353 (0) 61 533 400

Framleiðandi

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Írland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Íhuga skal staðla fyrir viðeigandi meðferð og förgun krabbameinslyfja.

Dynningarleiðbeiningar

Almennar varúðarráðstafanir

Viðhafa skal smitgát við meðhöndlun þessa lyfs. Ordspono inniheldur engin rotvarnarefni og er eingöngu einnota. Fargið því sem eftir er í hettuglasinu. Má ekki hrista.

Gerð íláts og innihald

2 mg innrennslisþykkni, lausn

1 ml af innrennslisþykkni, lausn í 2 ml hettuglasi úr glæru gleri af gerð I með gráum húðuðum klóróbútýltappa og innsigluðu álloki með dökkbláu smelluloki sem inniheldur 2 mg af odronextamabi.

Pakkning með einu hettuglasi.

80 mg innrennslisþykkni, lausn

4 ml af innrennslisþykkni, lausn í 10 ml hettuglasi úr glæru gleri af gerð I með gráum húðuðum klóróbútýltappa og innsigluðu álloki með ljósgrænu smelluloki sem inniheldur 80 mg af odronextamabi.

Pakkning með einu hettuglasi.

320 mg innrennslisþykkni, lausn

16 ml af innrennslisþykkni, lausn í 20 ml hettuglasi úr glæru gleri af gerð I með gráum húðuðum klóróbútýltappa og innsigluðu álloki með hvítu smelluloki sem inniheldur 320 mg af odronextamabi.

Pakkning með einu hettuglasi.

Dynningarleiðbeiningar

Skoða sjónrænt með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf. Ordspono er tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til fölgul lausn. Farga á hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, upplituð eða inniheldur agnir.

Undirbúningur á 0,2 mg skammti

- Undirbúið albúmín (úr mönnum) í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn í 100 ml innrennslispoka [pólývínýlklóríð (PVC) eða pólýólefín (PO)] samkvæmt töflu 1 hér að neðan.<

Albúmín (úr mönnum) styrkur^a	Rúmmál albúmíns (úr mönnum) til að bæta í 100 ml natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfslausn, innrennslispoka
25%	0,16 ml
^a Albúmín (úr mönnum): notið þann styrk sem fáanlegur er á svæðinu. Dæmi um styrkleika, en takmarkast ekki við þá: 5%, 20% eða 25%.	

- Blandið albúminí (úr mönnum) og natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn með því að hvolfa henni varlega. Má ekki hrista.
- Takið 1 hettuglas með 2 mg af Ordspono.
- Draga á 0,1 ml úr 2 mg Ordspono hettuglasinu með 1 ml sprautu og bæta í tilbúna 100 ml innrennslispokann.
- Blandið þynntri lausn með því að hvolfa henni varlega. Má ekki hrista.

Undirbúningur á 0,5 mg skammti

- Taka skal 50 ml innrennslispoka (PVC eða PO) sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.
- Takið 1 hettuglas með 2 mg af Ordspono.
- Draga á 0,25 ml úr 2 mg Ordspono hettuglasinu með 1 ml sprautu og bæta í tilbúna 50 ml innrennslispokann.
- Blandið þynntri lausn með því að hvolfa henni varlega. Má ekki hrista.

Undirbúningur á 1 mg eða stærri skammti

- Taka skal 50 ml eða 100 ml innrennslispoka (PVC eða PO) sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.
- Taka skal nauðsynlegan fjölda hettuglasa og draga viðeigandi rúmmál af Ordspono.
 - Sjá töflu 2 fyrir tiltekið rúmmál fyrir viðeigandi skammt.
 - Sjá töflu 3 fyrir tiltekið rúmmál fyrir skammtabreytingar (sjá kafla 4.2 í Samantekt á eiginleikum lyfs).
- Bætið viðeigandi rúmmáli af Ordspono í innrennslispokann.
- Blandið þynntri lausn með því að hvolfa henni varlega. Má ekki hrista.

Töflur sem sýna yfirlit yfir þynningu fyrir gjöf

Tafla 2: Rúmmál Ordspono til að bæta við innrennslispoka (staðlaðir skammtar)

Ordspono skammtur (mg)	Magn af Ordspono í hverju hettuglasi (mg)	Styrkur hettuglass (mg/ml)	Heildarrúm mál Ordsponos til að undirbúa skammt (ml)	Albúmín (úr mönnum) nauðsynlegt	Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, innrennslispoki (PO eða PVC) rúmmál (ml)
0,2	2	2	0,1	Já	100
0,5	2	2			

Tafla 3: Annað rúmmál af Ordspono til að bæta við innrennslispokann fyrir skammtabreytingar

Ordspono skammtur (mg)	Magn af Ordspono í hverju hettuglasi (mg)	Styrkur hettuglass (mg/ml)	Heildarrúmmál Ordspono (ml)	Albúmín (úr mönnum) nauðsynlegt	Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, innrennslispoki (PO eða PVC) rúmmál (ml)
1	2	2	0,5	Nei	50 eða 100
5	2	2	2,5	Nei	50 eða 100
40	80	20	2	Nei	50 eða 100

Fyrir geymsluskilyrði þynntu lausnarinnar í innrennslispokum, sjá Geymsla hér að neðan.

Lyfjagjöf

Ordspono er eingöngu til notkunar í bláæð eftir þynningu. Ordspono verður að þynna að viðhafri smitgát.

- Fyrsta lotan af Ordspono er gefin sem 4 klst. innrennsli. Ef Ordspono þolist á degi 1, lotu 2 má fyrir alla síðari skammta stytta innrennslistímann í 1 klst.
- Ekki má gefa Ordspono með inndælingu í bláæð, hvorki með hraðri inndælingu (push) né sem stakan skammt (bolus).
- Sjá töflu 1 fyrir lyfjaforgjöf og eftirlyfjagjöf.
- Fyrir skammta sem þolast ekki, sjá leiðbeiningar um meðhöndlun í töflur 4, 5 og 6.

Eftir að Ordspono hefur verið þynnt samkvæmt ofangreindum leiðbeiningum skal gefa það á eftirfarandi hátt:

- Tengja skal tilbúna innrennslispokann sem inniheldur endanlegu Ordspono lausnina við slöngur fyrir innrennslið sem skulu vera úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýetýleni (PE) föðruðu PVC eða pólýúretani (PU). Mælt er með því að nota 0,2-míkron eða 5-míkron pólýetersúlfón (PES) síu.
- Fyllið alla inndælingarslönguna til enda með Ordspono.
- Ekki má blanda Ordspono saman við önnur lyf eða gefa önnur lyf samtímis í gegnum sömu innrennslisslöngu.
- Þegar Ordspono innrennsli er lokið skal skola innrennslisslönguna með nægilegu rúmmáli af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að tryggja að allt innihald innrennslispokans sé gefið.

- við stofuhita (20 °C til 25 °C) í allt að 12 klukkustundir fyrir skammta sem eru 0,5 mg eða stærri.

Fargið þynntri innrennslislausn ef geymslutími fer yfir þessi mörk.

Förgun

Lágmarka skal losun lyfja út í umhverfið. Ekki skal farga lyfjum í skólp og forðast skal förgun með heimilissorp.

Fylgja skal nákvæmlega eftir eftirfarandi atriðum varðandi notkun og förgun sprauta og annarra beitra læknistækja:

- Nálar og sprautur má aldrei endurnota.
- Setja skal allar notaðar nálar og sprautur í ílát fyrir oddhvassa hluti (stunguheld einnota ílát).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

VIÐAUKI IV

NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Skilyrt markaðsleyfi**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu skilyrts markaðsleyfis eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).