

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ordspono 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Ordspono 80 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Ordspono 320 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ordspono 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon met één dosis bevat 2 mg odronextamab in 1 ml met een concentratie van 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon met één dosis bevat 80 mg odronextamab in 4 ml met een concentratie van 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon met één dosis bevat 320 mg odronextamab in 16 ml met een concentratie van 20 mg/ml.

Odronextamab is een op recombinant humaan immunoglobuline (Ig)G4 gebaseerd bispecifiek antilichaam dat zich bindt aan CD20 en CD3. Odronextamab wordt gemaakt door middel van recombinant-DNA-technologie in een celsuspensiekweek van ovariumcellen van Chinese hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Hulpstof met bekend effect

De 2 mg injectieflacon met odronextamab bevat 1 mg polysorbaat 80 in elke 1 ml injectieflacon, wat gelijk is aan 1 mg/ml.

De 80 mg injectieflacon met odronextamab bevat 4 mg polysorbaat 80 in elke 4 ml injectieflacon, wat gelijk is aan 1 mg/ml.

De 320 mg injectieflacon met odronextamab bevat 16 mg polysorbaat 80 in elke 16 ml injectieflacon, wat gelijk is aan 1 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht melkachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 5,8 en een osmolaliteitsbereik van 276-414 mmol/kg voor 2 mg/ml (2 mg) en een bereik van 291-437 mmol/kg voor 20 mg/ml (80 mg en 320 mg)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ordspono als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair folliculair lymfoom (r/r FL) na twee of meer lijnen van systemische behandeling.

Ordspono als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (r/r DLBCL) na twee of meer lijnen van systemische behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ordspono mag alleen worden toegediend onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van kankerpatiënten en die toegang heeft tot passende medische ondersteuning om ernstige reacties in verband met cytokinereleasesyndroom (CRS) te behandelen (zie rubriek 4.4). Voorafgaand aan de toediening van Ordspono in kuur 1 moet ten minste 1 dosis tocilizumab voor gebruik in het geval van CRS beschikbaar zijn. Toegang tot een extra dosis tocilizumab binnen 8 uur na gebruik van de vorige dosis tocilizumab moet beschikbaar zijn.

Dosering

Profylaxe, premedicatie en postmedicatie voor de behandeling van patiënten met r/r FL of r/r DLBCL

Ordspono moet worden toegediend aan goed gehydrateerde patiënten.

Premedicatie moet worden toegediend voor elke dosis in kuur 1 en kuur 2, dag 1 en 8 en postmedicatie voor kuur 1, dag 3, 10 en 17 en kuur 2, dag 2 zoals beschreven in tabel 1, om het risico op cytokinereleasesyndroom (CRS) of infusiegerelateerde reacties (infusion-related reactions, IRR) te verminderen (zie rubriek 4.4). Premedicatie kan worden voortgezet na kuur 2, dag 8 totdat de dosis wordt verdragen zonder optreden van CRS of IRR. Daarnaast wordt profylaxe aanbevolen om het risico op infectie (zie rubriek 4.4), tumorlyssyndroom (TLS) en door corticosteroïden geïnduceerde gastro-intestinale (GI) bijwerkingen te verminderen.

Tabel 1: Premedicatie en postmedicatie voor patiënten met r/r FL of r/r DLBCL

Behandelingscyclus en -dag	Medicatie	Dosis	Toediening ten opzichte van infusie met Ordspono
Kuur 1: Dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16	Corticosteroïde	Dexamethason 10 mg oraal of equivalent Niet toedienen op dag 2, 9 en 16 als de infusies op opeenvolgende dagen worden gegeven.	12 tot 24 uur voorafgaand aan infusie
	Corticosteroïde	Dexamethason 20 mg intraveneus	1 tot 3 uur voorafgaand aan infusie
	Antihistaminicum	Difenhydraminehydrochloride 25 mg oraal of intraveneus of equivalent antihistaminicum	30 tot 60 minuten voorafgaand aan infusie
	Antipyreticum	Paracetamol 650 mg tot 1.000 mg oraal	30 tot 60 minuten

			voorafgaand aan infusie
Kuur 1: Dag 3, 10 en 17	Corticosteroïde	Dexamethason 10 mg oraal of equivalent	24 uur na infusie
Kuur 2: Dag 1	Corticosteroïde	Dexamethason 10 mg oraal of equivalent	12 tot 24 uur voorafgaand aan infusie
	Corticosteroïde	Dexamethason 20 mg intraveneus	1 tot 3 uur voorafgaand aan infusie
	Antihistaminicum	Difenhydraminehydrochloride 25 mg oraal of intraveneus of equivalent antihistaminicum	30 tot 60 minuten voorafgaand aan infusie
	Antipyreticum	Paracetamol 650 mg tot 1.000 mg oraal	30 tot 60 minuten voorafgaand aan infusie
Kuur 2: Dag 8	Corticosteroïde	Dexamethason 10 mg* intraveneus	1 tot 3 uur voorafgaand aan infusie
Kuur 2: Dag 8	Corticosteroïde	Dexamethason 10 mg* intraveneus	1 tot 3 uur voorafgaand aan infusie
	Antihistaminicum	Difenhydraminehydrochloride 25 mg oraal of intraveneus of equivalent antihistaminicum	30 tot 60 minuten voorafgaand aan infusie
	Antipyreticum	Paracetamol 650 mg tot 1.000 mg oraal	30 tot 60 minuten voorafgaand aan infusie
*Als CRS of IRR optreedt bij de dosis van kuur 2 dag 1, dien dan 20 mg dexamethason intraveneus toe voor de volgende dosis tot de dosis wordt verdragen zonder optreden van CRS of IRR.			

Aanbevolen dosis

De aanbevolen dosis Ordspono staat in tabel 2. Voor kuur 1 tot 4 duurt een behandelingscyclus 21 dagen. Elke dosis mag alleen worden toegediend als de vorige dosis werd verdragen. Raadpleeg tabel 4, 5 en 6 voor doses die niet worden verdragen.

Ordspono moet worden toegediend tot verergering van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit.

Tabel 2: Aanbevolen dosis

		r/r FL	r/r DLBCL	
Dag van behandeling		Dosis Ordspono		Duur van infuus
Kuur 1 ^a (Oplopende doses)	Dag 1	0,2 mg		Dien Ordspono toe als een 4 uur durend infuus.
	Dag 2	0,5 mg		
	Dag 8	2 mg		
	Dag 9	2 mg		
	Dag 15	10 mg		
	Dag 16	10 mg		
Kuur 2 tot 4 ^a	Dag 1	80 mg	160 mg	Dien Ordspono toe als een 4 uur durend infuus op dag 1 van kuur 2. Indien
	Dag 8	80 mg	160 mg	
	Dag 15	80 mg	160 mg	

		r/r FL	r/r DLBCL	
				verdragen kan de infusietijd voor alle volgende doses vanaf kuur 2, dag 8 worden teruggebracht tot 1 uur.
Onderhoud (Elke 2 weken)	Begin 1 week na het einde van kuur 4	160 mg	320 mg	Dien Ordspono elke twee weken toe als een 1 uur durend infuus tot verergering van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit.
Onderhoud (Elke 4 weken)	Als een patiënt complete respons (CR) vertoont gedurende 9 maanden, dien dan de onderhoudsdosis Ordspono elke 4 weken toe.	160 mg	320 mg	Dien Ordspono elke 4 weken toe als een 1 uur durend infuus tot verergering van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit.
r/r FL = recidiverend of refractair folliculair lymfoom; r/r DLBCL = recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom ^a Voor kuur 1 tot en met 4 duurt een behandelingskuur 21 dagen.				

Aanbevelingen voor het opnieuw starten van de behandeling met Ordspono na een dosisonderbreking bij patiënten met r/r FL of r/r DLBCL

Tabel 3 geeft aanbevelingen voor het opnieuw starten van de behandeling na een dosisonderbreking. Voor aanbevelingen voor het opnieuw starten van de behandeling na dosisonderbrekingen vanwege CRS, zie tabel 4, of voor dosisonderbrekingen vanwege IRR of TLS, zie tabel 6.

Tabel 3: Aanbevelingen voor het opnieuw starten van de behandeling met Ordspono na een dosisonderbreking

Kuur	Dag	Laatst toegediende dosis	Tijd sinds de laatst toegediende dosis	Actie voor volgende dosis
1	1	0,2 mg	Meer dan 3 dagen	Opnieuw beginnen vanaf 0,2 mg (kuur 1, dag 1)
	2	0,5 mg	Minder dan 2 weken	Volgende geplande dosis toedienen ^a
			2 weken of langer	Opnieuw beginnen vanaf 0,2 mg (kuur 1, dag 1)
	8 en 9	2 mg	Minder dan 3 weken	Volgende geplande dosis toedienen ^a
			3 tot 4 weken	2 mg toedienen (kuur 1, dag 9) en vervolgens het geplande behandelingsschema hervatten.
			Meer dan 4 weken	Opnieuw beginnen vanaf 0,2 mg (kuur 1, dag 1)
	15 en 16	10 mg	Minder dan 3 weken	Volgende geplande dosis toedienen ^a

			3 tot 5 weken	10 mg toedienen (kuur 1, dag 16) en vervolgens het geplande behandelingsschema hervatten.
			Meer dan 5 weken	Opnieuw beginnen vanaf 0,2 mg (kuur 1, dag 1)
2 tot 4	1, 8, 15	• r/r FL: 80 mg • r/r DLBCL: 160 mg	Minder dan 7 weken	Volgende geplande dosis toedienen ^a
			7 tot 10 weken	10 mg toedienen (kuur 1, dag 16) en vervolgens het geplande behandelingsschema hervatten.
			Meer dan 10 weken	Opnieuw beginnen vanaf 0,2 mg (kuur 1, dag 1)
Onderhoud	Elke 2 weken OF Om de 4 weken na handhaving van CR gedurende 9 maanden	• r/r FL: 160 mg • r/r DLBCL: 320 mg	Minder dan 7 weken	Volgende geplande dosis toedienen ^a
			7 tot 10 weken	10 mg toedienen (kuur 1, dag 16) en vervolgens het geplande behandelingsschema hervatten.
			Meer dan 10 weken	Opnieuw beginnen vanaf 0,2 mg (kuur 1, dag 1)
OPMERKING: Dien pre- en postmedicatie toe volgens tabel 1. r/r FL = recidiverend of refractair folliculair lymfoom; r/r DLBCL = recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom ^a Conform tabel 2 hervat u het behandelingsschema zonder doses over te slaan.				

Behandeling van bijwerkingen bij de behandeling van patiënten met r/r FL of r/r DLBCL

Cytokinerelasesyndroom

CRS moet worden geïdentificeerd op basis van klinische presentatie (zie rubriek 4.4). Andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie moeten worden beoordeeld en behandeld. Als CRS wordt vermoed, moet Ordspono worden opgeschort totdat CRS is verdwenen. CRS moet worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 4. Ondersteunende behandeling voor CRS moet worden toegediend, waaronder mogelijk intensieve zorg voor ernstige of levensbedreigende CRS.

Als er CRS van graad 1, 2 of 3 optreedt, moet er premedicatie worden toegediend vóór de volgende dosis Ordspono en moeten patiënten vaker worden gecontroleerd. Zie tabel 1 voor aanvullende informatie over premedicatie.

Tabel 4: Aanbevelingen voor de behandeling van cytokinerelasesyndroom

Graad ^a	Gepresenteerde symptomen	Acties
Graad 1	Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$	• Infusies van Ordspono opschorten. • Behandelen volgens de actuele praktijkrichtlijnen. In geval van gevorderde leeftijd, comorbiditeiten, koorts die refractair is voor antipyretica, dexamethason^b en/of tocilizumab^c overwegen. • Hervatten wanneer klinische symptomen van CRS verdwijnen.^d
Graad 2	Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ met: hypotensie waarvoor geen vasopressoren vereist zijn en/of hypoxie waarvoor zuurstof met lage flow ^e via een	• De infusie met Ordspono opschorten en dexamethason^b en/of tocilizumab^c toedienen. • Hervatten wanneer klinische symptomen van CRS verdwijnen.^d • Bij de volgende dosis Ordspono moet u vaker controleren en ziekenhuisopname overwegen.

Graad ^a	Gepresenteerde symptomen	Acties
	neuscanule of blow-by vereist is	Voor recidiverende CRS graad 2, behandelen volgens CRS graad 3.
Graad 3	Koorts ≥ 38 °C met: Hypotensie waarvoor een vasopressor (met of zonder vasopressine) vereist is en/of hypoxie waarvoor high-flow zuurstof ^e via neuscanule, gezichtsmasker, non-rebreathermasker of venturimasker vereist is.	- De infusie met Ordspiono opschorten, dexamethason^f en/of tocilizumab^c toedienen en ondersteunende behandeling bieden, waaronder mogelijk intensieve zorg. - Wanneer klinische symptomen van CRS verdwijnen, moet de volgende dosis Ordspiono ten minste 5 dagen na de vorige dosis zijn, als volgt: - Opnemen in het ziekenhuis voor de volgende dosis Ordspiono. - Voor CRS dat optreedt op dag 1 van kuur 1, of dag 2 van kuur 1, dienen de doses van respectievelijk 0,2 mg of 0,5 mg Ordspiono te worden herhaald. - Voor CRS dat optreedt op dag 8 van kuur 1, of later, moet de dosis worden verlaagd tot 50% van de laatst ontvangen dosis. - Indien geen recidief, de oplopende dosering voltooien (indien van toepassing) en doorgaan met de toediening volgens tabel 2. - Als CRS optreedt, behandel het dan toe volgens de richtlijnen in deze tabel. Als CRS recidiveert voor dexamethason en tocilizumab: - Overweeg een andere anticytokinebehandeling en/of een andere immunosuppressieve behandeling.
Graad 4	Koorts ≥ 38 °C met: Hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren vereist zijn (met uitzondering van vasopressine) en/of hypoxie waarvoor zuurstof met positieve druk (bijv. CPAP, BiPAP, intubatie en mechanische beademing) vereist is.	- Permanent stoppen met Ordspiono. - CRS behandelen door toediening van dexamethason^f en/of tocilizumab^c en ondersteunende behandeling bieden, waaronder mogelijk intensieve zorg. Als CRS recidiveert voor dexamethason en tocilizumab: - Overweeg een andere anticytokinebehandeling en/of een andere immunosuppressieve behandeling.
^a	Op basis van de consensus van de American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) voor het beoordelen van CRS (Lee et al., 2019).	
^b	Dexamethason moet intraveneus worden toegediend met 10-20 mg per dag (of equivalent).	
^c	Tocilizumab 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg per dosis) indien nodig voor CRS-behandeling.	
^d	Als er een vertraging van de toediening is, raadpleeg dan tabel 3 voor informatie over het opnieuw starten van Ordspiono na vertraging van de toediening.	
^e	Zuurstof met lage flow gedefinieerd als zuurstof toegediend met < 6 l/minuut: zuurstof met hoge flow gedefinieerd als zuurstof toegediend met ≥ 6 l/minuut.	
^f	Dexamethason moet om de 6 uur intraveneus worden toegediend in een dosis van 10-20 mg.	

Neurologische toxiciteit

Bij de eerste aanwijzing van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, moet neurologische evaluatie worden overwogen en moeten andere oorzaken van neurologische klachten worden uitgesloten. Bied ondersteunende behandeling, waaronder mogelijk intensieve zorg.

Tabel 5 bevat aanbevelingen voor de behandeling van ICANS. Tabel 6 bevat aanbevelingen voor de behandeling van neurologische toxiciteit, met uitzondering van ICANS, naast andere bijwerkingen.

Tabel 5: Aanbevelingen voor de behandeling van ICANS

Graad ^{a,b}	Presenterende symptomen	Acties
Graad 1	ICE-score ^c 7-9 of onderdrukt bewustzijnsniveau: ontwaakt spontaan	Ordspono opschorten tot verdwijnen van ICANS.^d - Ondersteunende zorg: - Neurologische symptomen monitoren. - Neurologische consultatie en beeldvorming overwegen, indien klinisch geïndiceerd. - Aanvalsprofylaxe met niet-sedatieve anti-epileptica (zoals levetiracetam) overwegen. - Dexamethason overwegen Bij gelijktijdige CRS ook met tocilizumab behandelen.^e
Graad 2	ICE-score ^c 3-6 of onderdrukt bewustzijnsniveau: ontwaakt bij aanspreken	Ordspono opschorten tot verdwijnen van ICANS.^d - Ondersteunende zorg zoals bij graad 1. 1 dosis van 10 mg dexamethason intraveneus en herbeoordelen. Elke 6 tot 12 uur herhalen indien nodig, tot verdwijnen of baseline. Bij gelijktijdige CRS ook met tocilizumab behandelen.^e
Graad 3	ICE-score ^c 0-2 of onderdrukt bewustzijnsniveau: ontwaakt alleen bij aanrakingsstimulus, of aanvallen, als volgt: - enige aanval, focaal of gegeneraliseerd, die snel verdwijnt, of - niet-convulsieve aanvallen op elektro-encefalogram (EEG) die verdwijnen na interventie, of verhoogde intracranieële druk (ICD): focaal/lokaal oedeem op neurobeeldvorming	Ordspono permanent staken. - Ondersteunende zorg zoals bij graad 1. 10 mg dexamethason intraveneus elke 6 uur of 1 mg/kg methylprednisolon intraveneus elke 12 uur.^f Bij gelijktijdige CRS ook met tocilizumab behandelen.^e
Graad 4	ICE-score ^c 0	Ordspono permanent staken.

Graad ^{a,b}	Presenterende symptomen	Acties
	of onderdrukt bewustzijnsniveau, als volgt: • patiënt kan niet ontwaken of heeft sterke of herhaalde aanrakingsstimuli nodig om te ontwaken, of • stupor of coma, of aanvallen, als volgt: • levensbedreigende langdurige aanvallen (> 5 minuten), of • herhaalde klinische of elektrische aanvallen zonder tussentijdse terugkeer naar de baseline, of motorische bevindingen: • diepe focale motorische zwakte, zoals hemiparese of paraparese, of verhoogde intracraniale druk (ICD)/cerebraal oedeem, met tekenen/symptomen zoals: • diffuus cerebraal oedeem op neurobeeldvorming, of • decerebratie- of decortatiehouding, of • uitval van de zesde hersenzenuw, of • papiloedeem, of • trias van Cushing	• Intensieve zorg overwegen, zoals klinisch geïndiceerd, mechanische beatming overwegen voor luchtwegbescherming. • Ondersteunende zorg zoals bij graad 1. • Hoge dosis corticosteroïden.^{f, g} • Bij verhoogde intracraniale druk (ICD)/cerebraal oedeem de standaardmaatregelen volgen voor het beheersen van ICD; neurochirurgische consultatie overwegen. Bij gelijktijdige CRS ook met tocilizumab behandelen.^c

^a Graad ICANS volgens ASTCT ICANS Consensus Grading.

^b ICANS-graad wordt bepaald door het ernstigste voorval (ICE-score, bewustzijnsniveau, aanvallen, motorische bevindingen, verhoogde ICD/cerebraal oedeem) dat niet toe te schrijven is aan enige andere oorzaak.

^c Als de patiënt kan ontwaken en in staat is de ICE-beoordeling uit te voeren, beoordeel dan: Oriëntatie (georiënteerd op jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten); Naamgeving (3 objecten noemen, bijv. wijzen naar klok, pen, knoop = 3 punten); Opvolgen van commando's (bijv. "steek 2 vingers op" of "sluit uw ogen en steek uw tong uit" = 1 punt); Schrijven (vaardigheid om een standaard zin te schrijven = 1 punt); en Aandacht (terug tellen van 100 in tientallen = 1 punt). Als de patiënt niet kan ontwaken en niet in staat is de ICE-beoordeling uit te voeren (graad 4 ICANS) = 0 punten.

^d Bij een dosisonderbreking tabel 3 raadplegen voor informatie over het hervatten van Ordspono na dosisonderbrekingen.

^e 8 mg/kg tocilizumab intraveneus gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg/dosis).

^f Antifungale profylaxe wordt aanbevolen bij patiënten die corticosteroïden krijgen voor de behandeling van CRS en/of neurologische toxiciteit, zoals klinisch geïndiceerd.

^g Bijvoorbeeld 1000 mg/dag methylprednisolon intraveneus gedurende 3 dagen, gevolgd door snelle afbouw.

Andere bijwerkingen

Tabel 6: Dosisaanpassingen voor andere bijwerkingen

Bijwerking	Ernst	Dosisaanpassingen Ordspono
Infusiegerelateerde reacties	Graad 2	Onderbreken en op de juiste manier behandelen. Hervatten met een infusiesnelheid van 50% en verhogen indien verdragen.
	Graad 3	Onderbreken en behandelen volgens de standaard klinische praktijk. Na het verdwijnen van het voorval 24 uur wachten en de dosis herhalen (50% verlagen voor doses ≥ 2 mg).
	Graad 4	Permanent stoppen.
Infecties	Graad 1 tot 4	Onderbreek Ordspono bij patiënten met actieve infectie totdat de infectie is verdwenen. ^a Voor graad 4 permanente stopzetting van Ordspono overwegen. ^a
Neurologische toxiciteit met uitzondering van ICANS	Graad 2 ^b en 3	Ordspono onderbreken tot symptomen van neurologische toxiciteit verbeteren tot graad 1 of baseline. Ondersteunende zorg bieden en neurologische beoordeling overwegen.
	Graad 4	Ordspono permanent stoppen.
Tumorlyssyndroom	Graad 3 en 4	Ordspono opschorten en behandelen volgens de standaard klinische praktijk. Na volledig verdwijnen: - Voor doses $\leq 0,5$ mg, opnieuw beginnen vanaf 0,2 mg (kuur 1, dag 1). Als er geen sprake is van recidief, doorgaan met het doseringsschema volgens tabel 2. - Voor doses ≥ 2 mg, hervatten met 50% van de laatste ontvangen dosis. Als er geen sprake van recidief is, doorgaan met het doseringsschema volgens tabel 2 zonder doses over te slaan. - Als TLS optreedt, behandel het dan volgens de richtlijnen in deze tabel. Wacht ten minste 2 dagen tussen opeenvolgende doses tot het einde van kuur 1.
Neutropenie	Absoluut aantal neutrofielen minder dan $0,5 \times 10^9/l$	Behandeling met Ordspono opschorten totdat het absolute aantal neutrofielen $0,5 \times 10^9/l$ of hoger is. ^a
Trombocytopenie	Aantal bloedplaatjes minder dan $50 \times 10^9/l$	Behandeling met Ordspono opschorten totdat het aantal bloedplaatjes $50 \times 10^9/l$ of hoger is.
Andere bijwerkingen	Andere bijwerking van graad 3	Ordspono opschorten tot volledig verdwijnen, verdwijnen tot graad 1 of baseline en dan verdergaan met de toediening. ^a
	Andere bijwerking van graad 4	Permanent stoppen. Patiënten met afwijkende laboratoriumwaarden van graad 4 van voorbijgaande aard kunnen de behandeling ^a hervatten na verdwijnen tot graad 1 of baseline.
De graad van bijwerkingen werd vastgesteld op basis van het National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), versie 4.03 in onderzoek 1333 en versie 5.0 in onderzoek 1625.		

Bijwerking	Ernst	Dosisaanpassingen Ordspono
^a Bij een dosisonderbreking raadpleeg dan tabel 3 voor aanbevelingen voor het opnieuw starten van Ordspono na dosisonderbrekingen. ^b Het type neurologische toxiciteit dient te worden overwogen voordat wordt besloten dat Ordspono wordt opgeschort.		

Speciale populaties

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Ordspono is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > 3 tot 10 x ULN en willekeurige ASAT). Er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gedaan voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ordspono bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ordspono is uitsluitend voor intraveneus gebruik na verdunning.

- De eerste kuur van Ordspono wordt toegediend als een 4 uur durend infuus. Indien Ordspono wordt verdragen op dag 1 van kuur 2, kan de infusietijd voor alle volgende doses worden teruggebracht tot 1 uur. Raadpleeg tabel 2.
- Ordspono moet worden toegediend als een intraveneus infuus via een uitsluitend hiervoor gebruikte infuuslijn.
- Ordspono mag niet worden toegediend als intraveneuze push of bolus.
- Zie tabel 1 voor pre- en postmedicatie.
- Raadpleeg tabel 4, 5 en 6 voor behandelrichtlijnen voor doses die niet worden verdragen.

Ordspono moet met een aseptische techniek worden verdund.

Voor instructies over verdunning van Ordspono voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Compatibele materialen voor slangen worden tevens beschreven in rubriek 6.6. Het wordt aanbevolen om een polyethersulfonfilter (PES) van 0,2 micrometer of 5 micrometer te gebruiken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden. Als een oplossing van albumine (humaan) wordt gebruikt in gevallen zoals voorgesteld in rubriek 6.6, moeten de naam en het batchnummer duidelijk worden geregistreerd om volledig terugvinden van de herkomst te garanderen.

Cytokinerelatesyndroom (CRS) en infusiegerelateerde reacties (IRR)

Ordospono kan cytokinerelatesyndroom (CRS) veroorzaken, wat ernstig of levensbedreigend kan zijn (zie rubriek 4.8).

Klinische tekenen en symptomen van CRS waren onder meer koorts, hypotensie, hypoxie, tachycardie, koude rillingen, dyspneu en hoofdpijn. CRS-voorvallen traden voornamelijk op tijdens kuur 1. Voorbijgaande verhoging van leverenzymen is waargenomen bij patiënten die CRS ondervinden. Zie rubriek 4.2 en 4.8 voor richtlijnen voor controle op en behandeling van CRS.

Behandeling moet beginnen volgens het dosisschema, premedicatie moet worden toegediend om het risico op CRS te verminderen en patiënten moeten dienovereenkomstig worden gecontroleerd op mogelijke CRS na Ordospono. De schema's met oplopende doses en premedicatie werden vastgesteld om het risico op CRS te beperken en moeten worden opgevolgd (zie rubriek 4.2).

Controle op en behandeling van CRS

Patiënten moeten tijdens en na toediening van Ordospono worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van CRS voor onmiddellijke behandeling en moeten gedurende ten minste 24 uur na toediening van elke dosis in het schema met oplopende doses van Ordospono en na de eerste volledige dosis in de nabijheid van een bevoegde zorginstelling blijven. Bij het eerste teken van CRS moeten patiënten onmiddellijk worden beoordeeld om te bepalen of ziekenhuisopname nodig is, behandeld volgens de richtlijnen in tabel 4 en ondersteunende zorg krijgen; schort Ordospono op of stop permanent afhankelijk van de ernst. Patiënten moet worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als zich op welk moment dan ook tekenen of symptomen van CRS voordoen.

Patiënten die CRS (of andere bijwerkingen die het bewustzijn beperken) ondervinden, moeten worden geëvalueerd en geïnstrueerd om niet auto te rijden en geen zware of potentieel gevaarlijke machines te bedienen totdat de bijwerkingen zijn verdwenen (zie rubriek 4.7).

Sommige manifestaties van infusiegerelateerde reacties (IRR) kunnen klinisch niet te onderscheiden zijn van manifestaties van CRS. Voor IRR moet de infusie met Ordospono worden opgeschort, moet de infusiesnelheid worden verlaagd of moet de toediening van Ordospono permanent worden gestopt, afhankelijk van de ernst van de reactie (zie rubriek 4.2).

Ernstige infecties

Ordospono kan ernstige of fatale infecties veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Controle op en behandeling van ernstige infecties

Patiënten moeten vóór en tijdens de behandeling met Ordospono worden gecontroleerd op het ontstaan van mogelijke bacterie-, schimmel- en nieuwe of geheractiveerde virusinfecties en op de juiste wijze worden behandeld. Ordospono mag niet worden toegediend bij aanwezigheid van een actieve infectie. Behoedzaamheid is geboden bij het overwegen van het gebruik van Ordospono bij patiënten met terugkerende of chronische infecties in de anamnese. Dien zo nodig profylactische antimicrobiële middelen toe.

Voor alle patiënten wordt profylactische behandeling voor *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PJP) aanbevolen. Profylactische behandeling wordt aanbevolen voor patiënten met herpesvirusinfecties en CMV-infecties (cytomegalovirus) in de anamnese. Antivirale behandeling wordt aanbevolen voor patiënten met positief hepatitis-B-oppervlakteantigeen, hepatitis-B-kernantilichaam en/of meetbare virale belasting. Intraveneus immunoglobuline (IVIG) moet worden overwogen conform de richtlijnen.

Er zijn meldingen gedaan van febrile neutropenie tijdens de behandeling met Ordospono. In het geval van febrile neutropenie moeten patiënten worden beoordeeld op infectie en worden behandeld met antibiotica, vloeistoffen en andere ondersteunende zorg, conform de plaatselijke richtlijnen.

Schort Ordspono op of overweeg permanente stopzetting van Ordspono afhankelijk van de ernst (zie rubriek 4.2).

Neurologische toxiciteit

Neurologische toxiciteiten, zoals immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS), afasie en encefalopathie, die ernstig kunnen zijn, zijn opgetreden na behandeling met Ordspono.

Controle op en behandeling van neurologische toxiciteiten

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van neurologische toxiciteit, worden beoordeeld en ondersteunende zorg ontvangen; schort Ordspono tijdelijk op of staak de behandeling permanent afhankelijk van de ernst (zie rubriek 4.2).

Patiënten moeten worden geadviseerd om medische hulp in te roepen als er tekenen of symptomen van neurologische toxiciteit optreden.

Tumorlyssyndroom (TLS)

Er is TLS gemeld bij patiënten die odronextamab ontvingen (zie rubriek 4.8). Patiënten met een hoge tumorlast, zich snel ontwikkelende tumoren of een nierfunctiestoornis lopen meer risico op tumorlyssyndroom. Patiënten met een hoger risico op TLS moeten afdoende worden gehydrateerd en profylactische urinezuurverlagende middelen (bijv. allopurinol of rasburicase) ontvangen vóór de toediening van odronextamab.

Controle op en behandeling van TLS

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van TLS, waaronder het bloedbeeld, en eventuele afwijkingen moeten onverwijld worden behandeld.

Pneumonitis/interstitiële longziekte (ILD)

Bij patiënten die odronextamab krijgen is pneumonitis/ILD gemeld, wat levensbedreigend of fataal kan zijn; dit dient te worden overwogen bij ademhalingssymptomen zonder oorzakelijk pathogeen.

Patiëntenkaart

De patiëntenkaart beschrijft de vaak voorkomende tekenen en symptomen van CRS en neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, en geeft instructies wanneer een patiënt onmiddellijk medische hulp moet inroepen. De voorschrijver moet de risico's van een behandeling met Ordspono met de patiënt bespreken. Patiënten moeten de patiëntenkaart krijgen en de instructie krijgen om deze te allen tijde bij zich te dragen en te laten zien aan al hun zorgaanbieders.

Immunisatie

Levende en/of levend verzwakte vaccins mogen niet gelijktijdig met Ordspono worden toegediend. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die onlangs levende vaccins hebben ontvangen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat polysorbaat 80, wat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Het starten van de behandeling met Ordspono veroorzaakt een voorbijgaande verhoging van cytokine, die CYP450-enzymactiviteiten kan onderdrukken. Het grootste risico doet zich voor tijdens kuur 1 bij patiënten die gelijktijdig CYP450-

substraten krijgen, met name die met een smalle therapeutische index (bijv. warfarine, cyclosporine of theofylline). Bij aanvang van de behandeling met Ordspono bij patiënten die worden behandeld met CYP450-substraten met een smalle therapeutische index, moet therapeutische controle worden overwogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Ordspono en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Ordspono bij zwangere vrouwen. Er zijn met odronextamab geen dieronderzoeken naar reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd. Het is bekend dat humaan immunoglobuline G (IgG) de placenta passeert; daarom kan odronextamab van de moeder worden overgebracht naar de zich ontwikkelende foetus. Gezien het werkingsmechanisme kan odronextamab schade aan de foetus veroorzaken, waaronder B-cel-lymfocytopenie, wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 5.1). Ordspono wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de aanwezigheid van odronextamab in moedermelk, de effecten op de zuigeling die borstvoeding krijgt of de effecten op de melkproductie. Het is bekend dat humaan IgG kan worden uitgescheiden in moedermelk. Vrouwen moeten worden geïnstrueerd om geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Ordspono en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis, vanwege het mogelijke risico op ernstige bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van odronextamab op de vruchtbaarheid bij mensen. Dieronderzoeken wijzen niet op schadelijke effecten op mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen of vruchtbaarheidsparameters (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ordspono heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die CRS (of andere bijwerkingen die het bewustzijn beperken) ondervinden, moeten worden geëvalueerd en geïnstrueerd om niet auto te rijden en geen zware of potentieel gevaarlijke machines te bedienen totdat de bijwerkingen zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren cytokinereleasesyndroom (54%), neutropenie (41%), pyrexie (39%), anemie (38%), trombocytopenie (27%), diarree (24%) en COVID-19 (22%).

De meest voorkomende hevige bijwerkingen (NCI CTCAE graad ≥ 3) waren neutropenie (34%), anemie (19%), trombocytopenie (13%), lymfopenie (12%), pneumonie (10%), leukopenie (9%), COVID-19 (8%), hypokaliëmie (6%) en hyperglykemie (5%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren cytokinereleasesyndroom (14%), pneumonie (9%), COVID-19 (9%) en pyrexie (6%).

De frequentie van infusieonderbreking van Ordspono als gevolg van een bijwerking was 16%. De frequentie van stopzetting van de behandeling vanwege bijwerkingen bedroeg 14%. De vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting waren COVID-19 (2,4%), longontsteking (1,3%) en encefalopathie (0,8%).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Tenzij anders vermeld, zijn de frequenties van bijwerkingen gebaseerd op de frequenties van bijwerkingen door alle oorzaken die zijn geïdentificeerd in een gepoolde veiligheidspopulatie van 372 patiënten die odronextamab als monotherapie kregen in twee open-label, multicentrische onderzoeken (onderzoek 1333 en onderzoek 1625), waaronder 153 patiënten met r/r FL en 219 patiënten met r/r DLBCL. De mediane blootstelling aan odronextamab bedroeg 20,4 weken (bereik: 0,4 tot 195,7 weken) (zie rubriek 5.1).

Tijdens de ontwikkeling werden twee verschillende schema's voor oplopende doses gebruikt. Het schema voor oplopende doses werd gewijzigd om het risico op CRS te beperken nadat 175 patiënten (74 met r/r FL en 101 met r/r DLBCL) waren ingeschreven. Gegevens voor CRS en IRR worden gerapporteerd voor 197 patiënten (79 met r/r FL en 118 met r/r DLBCL) die het aanbevolen dosisschema voor oplopende doses kregen.

De bijwerkingen staan hieronder vermeld in tabel 7 per MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen in volgorde van afnemende frequentie gepresenteerd per SOC en voorkeursterm.

Tabel 7: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met Ordspono

Voorkeursterm systeem/orgaanklasse	Alle graden	Graad 3 of 4
Infecties en parasitaire aandoeningen		
COVID-19-infectie ^a	Zeer vaak	Vaak
Pneumonie ^b	Zeer vaak	Zeer vaak
Cytomegalovirusinfectie ^c	Zeer vaak	Vaak
Infectie van de bovenste luchtwegen ^d	Zeer vaak	Soms
Urineweginfectie	Zeer vaak	Vaak
Herpesvirusinfectie ^e	Zeer vaak	Vaak
Infectie van de luchtwegen ^f	Vaak	Vaak
Schimmelinfectie ^g	Vaak	Soms
Sinusitis	Vaak	Soms
Sepsis ^h	Vaak	Vaak
Bacteriëmie	Vaak	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak
Neutropenie	Zeer vaak	Zeer vaak
Trombocytopenie	Zeer vaak	Zeer vaak
Leukopenie	Zeer vaak	Vaak
Lymfopenie	Zeer vaak	Zeer vaak

Febriele neutropenie	Vaak	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen		
Cytokinerelasesyndroom ⁱ	Zeer vaak	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Hypokaliëmie	Zeer vaak	Vaak
Verminderde eetlust	Zeer vaak	Soms
Hyperglykemie	Zeer vaak	Vaak
Hyponatriëmie	Zeer vaak	Vaak
Hypofosfatemie	Zeer vaak	Vaak
Hypomagnesiëmie	Vaak	Niet gemeld
Hypoalbuminemie	Vaak	Soms
Tumorlyssyndroom	Soms	Soms
Psychische stoornissen		
Insomnia	Zeer vaak	Soms
Psychische-toestandsveranderingen ^j	Vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Zeer vaak	Soms
Perifere neuropathie	Vaak	Soms
Afasie ^k	Soms	Soms
Neurotoxiciteit	Soms	Soms
Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom ^l	Soms	Niet gemeld
Hartaandoeningen		
Tachycardie	Vaak	Vaak
Bloedvataandoeningen		
Hypotensie	Zeer vaak	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Hoesten	Zeer vaak	Niet gemeld
Dyspneu	Zeer vaak	Soms
Interstitiële longziekte	Vaak	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Diarree	Zeer vaak	Vaak
Nausea	Zeer vaak	Soms
Buikpijn ^m	Zeer vaak	Vaak
Constipatie	Zeer vaak	Niet gemeld
Braken	Zeer vaak	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Rash ⁿ	Zeer vaak	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Skeletspierstelselpijn	Zeer vaak	Vaak

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Pyrexie	Zeer vaak	Vaak
Vermoeidheid ^o	Zeer vaak	Vaak
Oedeem ^p	Zeer vaak	Vaak
Onderzoeken		
Alanine-aminotransferase verhoogd	Zeer vaak	Vaak
Aspartaataminotransferase verhoogd	Zeer vaak	Vaak
Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Vaak	Vaak
Bloed bilirubine verhoogd	Vaak	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		
Infusiegerelateerde reactie ⁱ	Zeer vaak	Vaak
Bijwerkingen werden beoordeeld op basis van het National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versie 4.03 in onderzoek 1333 en versie 5.0 in onderzoek 1625. CRS werd beoordeeld aan de hand van de American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)-consensuscriteria (Lee et al., 2019). ^a Inclusief COVID-19 en COVID-19-pneumonie. ^b Inclusief bacteriële, schimmel- en virale pneumonie, waaronder CMV en PJP. ^c Inclusief CMV-infecties, reactiveringen en viremie. ^d Inclusief nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen en virale infectie van de bovenste luchtwegen. ^e Inclusief herpesvirusinfectie en herpes zoster. ^f Inclusief bacteriële en virale infecties. ^g Inclusief systemische, mucosale en huidschimmelinfecties. ^h Inclusief bacteriële sepsis, Pseudomonas-sepsis, sepsis en septische shock. ⁱ Voorvallen van CRS en IRR zijn gemeld naar het oordeel van de onderzoeker, met richtlijnen gebaseerd op de tijd tot optreden vanaf de start van de infusie. Gegevens voor deze voorvallen worden gemeld bij patiënten die zijn behandeld met het aanbevolen regime met oplopende doses (N = 197). ^j Inclusief psychische-toestandsveranderingen, cognitieve aandoening, encefalopathie, somnolentie, verwardheid, stoornis van aandacht en desoriëntatie. ^k Inclusief afasie en dysartrie. ^l Scorebepaling voor immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE) werd niet systematisch uitgevoerd. ^m Inclusief abdominale distensie, abdominaal ongemak, buikpijn, pijn laag in de onderbuik en bovenbuikpijn. ⁿ Inclusief dermatitis, erytheem, rash maculo-papulair, rash pruritus en toxische huidruptie. ^o Inclusief asthenie, vermoeidheid, malaise en lethargie. ^p Inclusief gelokaliseerd oedeem, gegeneraliseerd oedeem en pulmonaal oedeem.		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cytokine releasesyndroom (CRS)

Bij patiënten met r/r FL behandeld met het aanbevolen oplopende doseringsschema was het percentage CRS 58%, waaronder graad 1 CRS (47%), graad 2 CRS (10%) en graad 3 CRS (1,3%). Recidiverend CRS trad op bij 32% van de patiënten met r/r FL. Bij patiënten met r/r DLBCL behandeld met het aanbevolen oplopende doseringsschema was het percentage CRS 52%, waaronder graad 1 CRS (35%), graad 2 CRS (16%) en graad 3 CRS (0,8%). Recidiverend CRS trad op bij 20% van de patiënten met r/r DLBCL.

Bij patiënten met r/r FL of r/r DLBCL (gecombineerd) behandeld met het aanbevolen dosisschema had 24% CRS na dag 1 of 2 van kuur 1, had 29% CRS na dag 8 of 9 van kuur 1 en had 26% CRS na

dag 15 of 16 van kuur 1. Vanaf kuur 2 ondervond 22% van de patiënten CRS. Vanaf kuur 3 ondervond 4,6% van de patiënten CRS. Bij voortgezette toediening van Ordspono daalde de incidentie en ernst van CRS.

Van de patiënten bij wie CRS optrad, had 96% een eerste CRS-voorval tijdens de oplopende dosering of bij de eerste dosis van 80 mg voor r/r FL of 160 mg dosis voor r/r DLBCL; 3,7% had het eerste CRS-voorval na de tweede dosis van 80 mg voor r/r FL of 160 mg dosis voor r/r DLBCL.

De mediane tijd tot het begin van CRS vanaf het einde van de infusie voor alle doses in de gecombineerde groep van patiënten behandeld met het aanbevolen oplopende dosisregime bedroeg 19,8 uur (bereik: -3,4 uur tot 9 dagen). De mediane tijd tot het begin van CRS vanaf het einde van de infusie op dag 1 of dag 2 van kuur 1 was 6 uur (bereik: -2,4 uur tot 4 dagen), dag 8 of dag 9 van kuur 1, bedroeg 22 uur (bereik: 3,7 uur tot 5 dagen) en dag 15 of dag 16 van kuur 1 was 22 uur (bereik: -3,4 uur tot 9 dagen). Voorbijgaande verhoogde leverenzymen (ALAT of ASAT >3 x ULN) traden tegelijk op met CRS bij 6,5% van de patiënten met CRS. De behandeling van één patiënt (0,5%) werd beëindigd vanwege CRS.

99% van de CRS-voorvallen verdween en de mediane duur van CRS bedroeg 2 dagen (bereik: 1 tot 10 dagen).

24% van de patiënten die werden behandeld met het aanbevolen oplopende doseringsschema kreeg tocilizumab, 26% kreeg corticosteroiden en 13% kreeg zowel tocilizumab als corticosteroiden om CRS te behandelen.

Ziekenhuisopnames als gevolg van CRS bij patiënten die werden behandeld met het aanbevolen oplopende dosisschema deden zich voor bij 14% van de patiënten en de mediane duur bedroeg 2,0 dagen (bereik 1,0 tot 9,0 dagen).

Ernstige infecties

Onder 153 patiënten met r/r FL die Ordspono kregen, traden ernstige infecties op bij 44%, met infecties van graad 3 bij 27% en van graad 4 bij 2,6% van de patiënten. Infecties die fataal waren binnen 90 dagen na de laatste dosis traden op bij 8% (13/153) van de patiënten en van deze infecties was 62% (8/13) te wijten aan COVID-19-infectie. De meest voorkomende ernstige infecties van graad 3 of hoger waren COVID-19 (9%), pneumonie (8%), COVID-19 longontsteking (7%), cytomegalovirusinfectie (3,3%), urineweginfectie (2,6%), sepsis (2,6%) en reactivering van cytomegalovirusinfectie (2,0%).

Onder 219 patiënten met r/r DLBCL die Ordspono kregen, traden ernstige infecties op bij 33%, met infecties van graad 3 bij 20% en van graad 4 bij 0,9% van de patiënten. Infecties die fataal waren binnen 90 dagen na de laatste dosis traden op bij 9% (19/219) van de patiënten en van deze infecties was 42% (8/19) te wijten aan COVID-19-infectie. De meest voorkomende ernstige infecties van graad 3 of hoger waren pneumonie (10%), COVID-19 (6%), *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (3,7%), sepsis (3,2%) en COVID-19-pneumonie (2,7%).

Neurologische toxiciteit

Onder 372 patiënten met r/r FL of r/r DLBCL die Ordspono kregen, waren de meest frequente neurologische toxiciteiten van welke graad dan ook hoofdpijn (13%), duizeligheid (8%), angst (4,3%) en verwarde toestand (3,5%), en encefalopathie (3%). Neurologische bijwerkingen van graad 3 of 4 traden op bij 7% van de patiënten. Een voorval van ICANS (graad 2) werd gemeld bij één patiënt (0,3%).

Tumorlyssyndroom

Onder 372 patiënten met r/r FL of r/r DLBCL die Ordspono kregen, werd TLS gemeld bij 0,5% van de patiënten (N = 2); beide voorvallen waren van graad 3. Bij deze voorvallen begon TLS op dag 2 en dag 7 en bij beide verdween het binnen 2 dagen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering, met meer dan tweemaal de aanbevolen dosis, is gemeld bij patiënten die Ordspono gebruiken. Sommige van deze patiënten ondervonden symptomen die overeenkomen met de bekende risico's van Ordspono (zie rubriek 4.8). In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden bewaakt op tekenen of symptomen van bijwerkingen en moet passende behandeling van de symptomen worden ingezet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen; overige monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: L01FX34

Werkingsmechanisme

Odronextamab is een humaan, bispecifiek antilichaam op basis van IgG4 dat zich bindt aan CD20, een B-celoppervlakteantigeen dat aanwezig is op normale en maligne B-cellen en CD3, een T-celantigeen dat verband houdt met het T-celreceptorcomplex. Gelijktijdige koppeling van beide armen van odronextamab resulteert in de vorming van een synaps tussen de T-cel en de CD20-expressiecel, wat leidt tot T-celactivering en het genereren van een polyklonale cytotoxische T-celrespons, met aansturing van lysis van de doelcellen, waaronder maligne B-cellen, tot gevolg.

Farmacodynamische effecten

Aantal circulerende B-cellen

Na toediening van de aanbevolen doses odronextamab daalden de mediane circulerende B-cellen tot niet-detecteerbare niveaus (< 1 cellen/microliter) in week 4 (kuur 2, dag 1, na toediening van de eerste dosis van 80 mg voor r/r FL of 160 mg dosis voor r/r DLBCL) bij patiënten die detecteerbare B-cellen hadden bij de baseline. De B-celdepletie hield aan terwijl patiënten onder behandeling bleven.

Cytokineconcentratie

Concentraties van cytokinen (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α en IFN- γ) in serum werden gemeten. Voorbijgaande verhoging van circulerende cytokinen werd waargenomen bij dosisniveaus van 0,2 mg en hoger. Na toediening van het aanbevolen schema met oplopende doses odronextamab werd de hoogste verhoging van systemische cytokineconcentraties waargenomen binnen 24 uur na elke intraveneuze infusie in kuur 1, gewoonlijk waargenomen in de eerste twee weken. De verhoogde cytokineconcentraties keerden tijdens de periode met oplopende doses (kuur 1) over het algemeen terug naar de baseline voorafgaand aan de volgende infusie. Beperkte cytokineafgifte werd waargenomen na daaropvolgende doses.

Immunogeniciteit

Tijdens de behandeling in onderzoek 1625 en onderzoek 1333 werden anti-odronextamab-antilichamen (ADA) gedetecteerd bij 1,5% (6/400) van de patiënten. Er werden geen neutraliserende

antilichamen waargenomen. Er werd geen bewijs van impact van ADA op de farmacokinetiek of veiligheid waargenomen, maar de gegevens zijn nog beperkt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gerecidiveerd of refractair folliculair lymfoom (r/r FL)

De werkzaamheid van Ordspono werd beoordeeld bij 128 patiënten met r/r FL (gebaseerd op WHO-classificatie 2017) in een open-label, multicenter, niet-gerandomiseerd onderzoek met meerdere cohorten: onderzoek 1625. Het onderzoek includeerde volwassen patiënten met histologisch bevestigd folliculair lymfoom van graad 1-3a bij wie de ziekte recidiveerde of refractair werd na ten minste twee eerdere lijnen van systemische behandeling, waaronder een anti-CD20-antilichaam en een alkylender middel. Dit onderzoek includeerde patiënten met toereikende beenmerg- en orgaanfunctie. Patiënten met betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (CZS) of eerdere allogene stamceltransplantatie werden uitgesloten uit het onderzoek.

Na de verhoging van de dosering in kuur 1 werden patiënten wekelijks behandeld met Ordspono 80 mg tot het einde van kuur 4, gevolgd door 160 mg elke 2 weken tot verergering van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten die gedurende 9 maanden complete respons (CR) behielden, stapten over van onderhoudsdoses van 160 mg om de 2 weken naar 160 mg om de 4 weken.

Van de 128 patiënten met r/r FL in onderzoek 1625 bedroeg de mediane leeftijd 61 jaar (bereik: 22 tot 84), 38% was 65 jaar of ouder, 53% was man, 62% was blank, 27% was Aziatisch, 51% met Eastern Cooperative Oncology Group-prestatiestatus (ECOG PS) 0 en 48% met ECOG PS 1. Het mediane aantal eerdere behandelingen bedroeg drie (bereik 2 tot 13), 72% van de patiënten had ziekte die refractair was voor de laatste behandelingslijn, 74% was refractair voor een anti-CD20-antilichaam in een eerdere behandelingslijn en 42% was dubbel refractair (voor anti-CD20-antilichaam en alkylender middelen) in elke behandelingslijn. Veertien procent van de patiënten had een eerdere PI3K-remmer gekregen, 13% had eerder lenalidomide gekregen in combinatie met rituximab, 26% had een internationale prognostische indexscore voor folliculair lymfoom (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI) van 2 (gemiddeld) en 58% had een FLIPI-score van 3 tot 5 (hoog), 14% had bulky disease, 49% had verergering van de ziekte binnen 24 maanden (POD24) en 30% had een eerdere hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

De werkzaamheid werd vastgesteld op basis van het primaire werkzaamheidseindpunt van objectieve responsratio (ORR) en het secundaire eindpunt van duur van respons (duration of response, DOR), zoals beoordeeld door een onafhankelijke centrale beoordelingscommissie (independent central review committee, IRC) aan de hand van de Lugano-criteria van 2014 (zie tabel 8).

Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met r/r FL in onderzoek 1625

Werkzaamheidseindpunten	Ordspono (N = 128)
Objectief responspercentage (ORR), % (n) (95%-BI)	80% (103) (73, 87)
Percentage complete respons (CR), % (n) (95%-BI)	73% (94) (65, 81)
Percentage gedeeltelijke respons (partial response, PR), % (n) (95%-BI)	7% (9) (3, 13)
Duur van respons (DOR)^a	N = 103
Patiënten met voorval, % (n)	42% (43)
Mediaan, maanden (95%-BI)	23 (18, NE)
Duur van complete respons (DOCR)^b	N = 94
Patiënten met voorval, % (n)	38% (36)
Mediaan, maanden (95%-BI)	25 (20, NE)
BI = betrouwbaarheidsinterval; NE = niet schatbaar.	

Werkzaamheidseindpunten	Ordspono (N = 128)
^a DOR wordt gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde PR of CR tot de patiënt een voorval ondervindt (gedocumenteerde verergering van de ziekte of overlijden door welke oorzaak ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet).	
^b DOCR wordt gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde CR tot de patiënt een voorval ondervindt (gedocumenteerde verergering van de ziekte of overlijden door welke oorzaak ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet).	

De eerste responsbeoordeling vond plaats na 12 weken. De mediane tijd tot eerste respons bedroeg 2,7 maanden (bereik: 1,8 tot 7,9 maanden) en de mediane tijd tot eerste complete respons bedroeg 2,7 maanden (bereik: 2,3 tot 7,9 maanden).

De mediane follow-up voor DOR bedroeg 17,6 maanden (95%-BI: 14,8, 29 maanden).

Gerecidiveerd of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (r/r DLBCL)

De werkzaamheid van Ordspono werd beoordeeld bij 187 patiënten met r/r DLBCL (gebaseerd op WHO-classificatie 2017) in twee open-label, multicenter, niet-gerandomiseerde onderzoeken met meerdere cohorten: onderzoek 1625 (n = 127) en onderzoek 1333 (n = 60). Beide onderzoeken includeerden volwassen patiënten met r/r DLBCL na ten minste 2 eerdere lijnen van systemische behandeling, waaronder een anti-CD20-antilichaam en een alkylenderend middel. Onderzoek 1333 includeerde patiënten die verergering vertoonden na CAR-T-behandeling. Beide onderzoeken includeerden patiënten met toereikende beenmerg- en orgaanfunctie. Patiënten met betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (CZS) of eerdere allogene stamceltransplantatie werden uitgesloten uit beide onderzoeken.

Na de verhoging van de dosering in kuur 1 werden patiënten wekelijks behandeld met Ordspono 160 mg tot het einde van kuur 4, gevolgd door 320 mg elke 2 weken tot verergering van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten die gedurende 9 maanden CR behielden, stapten over van 320 mg om de 2 weken naar 320 mg om de 4 weken.

Onderzoek 1625: r/r DLBCL CAR-T behandelingsnaïef

Van de 127 patiënten met r/r DLBCL in onderzoek 1625 bedroeg de mediane leeftijd 67 jaar (bereik: 24 tot 88), 57% was 65 jaar of ouder, 60% was man, 48% was blank, 42% was Aziatisch, 32% met ECOG PS 0 en 68% met ECOG PS 1. Het mediane aantal eerdere behandelingen bedroeg 2 (bereik: 2 tot 8). De diagnose luidde de novo DLBCL bij 76%, DLBCL getransformeerd van indolent lymfoom bij 19% en Richter-transformatie bij 6%. Van deze patiënten had 87% een ziekte die refractair was voor de laatste behandelingslijn, had 55% primaire refractaire ziekte, had 91% DLBCL NOS, had 9% hooggradig B-cellymfoom met double-hit of triple-hit genherschikkingen (MYC met BCL2 en/of BCL6-herschikkingen), had 56% een internationale prognostische indexscore [International Prognostic Index (IPI)] van 3 (hoog-gemiddeld) tot 5 (hoog), had 44% DLBCL van 'activated B cell'-subtype (ABC DLBCL)/DLBCL niet van 'germinal center B-cell'-subtype (niet-GCB DLBCL), was 78% refractair voor een anti-CD20-antilichaam in een eerdere behandelingslijn, was 65% dubbel refractair (voor anti-CD20-antilichamen en alkylenderende middelen) in elke behandelingslijn en had 17% eerdere HSCT.

De werkzaamheid werd vastgesteld op basis van het primaire werkzaamheidseindpunt van objectieve responsratio (ORR) en het secundaire eindpunt van duur van respons (DOR), zoals beoordeeld door een onafhankelijke centrale beoordelingscommissie (IRC) aan de hand van de Lugano-criteria van 2014 (zie tabel 9).

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met r/r DLBCL in onderzoek 1625

Werkzaamheidseindpunten	Ordspono (N = 127)
Objectief responspercentage (ORR), % (n) (95%-BI)	52% (66) (43, 61)

Werkzaamheidseindpunten	Ordspono (N = 127)
Percentage complete respons (CR), % (n) (95%-BI)	31% (40) (24, 40)
Percentage gedeeltelijke respons (PR), % (n) (95%-BI)	20% (26) (14, 29)
Duur van respons (DOR)^a	N = 66
Patiënten met voorval, % (n)	61% (40)
Mediaan, maanden (95%-BI)	11 (5, 25)
Duur van complete respons (DOCR)^b	N = 40
Patiënten met voorval, % (n)	50% (20)
Mediaan, maanden (95%-BI)	18 (10, NE)
BI = betrouwbaarheidsinterval; K-M = Kaplan-Meier; NE = niet schatbaar.	
^a DOR wordt gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde PR of CR tot de patiënt een voorval ondervindt (gedocumenteerde verergering van de ziekte of overlijden door welke oorzaak ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet).	
^b DOCR wordt gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde CR tot de patiënt een voorval ondervindt (gedocumenteerde verergering van de ziekte of overlijden door welke oorzaak ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet).	

De eerste responsbeoordeling vond plaats na 12 weken. De mediane tijd tot eerste respons bedroeg 2,6 maanden (bereik: 0,8 tot 6,4 maanden) en de mediane tijd tot eerste complete respons bedroeg 2,6 maanden (bereik: 1,4 tot 8,1 maanden).

De mediane follow-up voor DOR bedroeg 30 maanden (95%-BI: 14,7; 32,2 maanden).

Onderzoek 1333: r/r DLBCL na CAR-T-behandeling

In onderzoek 1333 bedroeg de mediane leeftijd van de 60 r/r DLBCL-patiënten die een recidief hadden of refractair waren voor CAR-T-behandeling 63 jaar (bereik: 27 tot 82), was 45% 65 jaar of ouder, was 65% man, was 77% blank, was 3,3% zwart, was 8% Aziatisch, had 23% ECOG PS 0 en had 77% ECOG PS 1. Het mediane aantal systemische eerdere behandelingen bedroeg 3 (bereik: 2 tot 9) en 72% was refractair voor CAR-T voor elke behandelingslijn.

De werkzaamheid werd vastgesteld op basis van het primaire werkzaamheidseindpunt van objectieve responsratio (ORR) en het secundaire eindpunt van duur van respons (DOR), zoals beoordeeld door een onafhankelijke centrale beoordelingscommissie (IRC) aan de hand van de Lugano-criteria van 2014 (zie tabel 10).

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met r/r DLBCL in onderzoek 1333

Werkzaamheidseindpunten	Ordspono (N = 60)
Objectief responspercentage (ORR), % (n) (95%-BI)	48% (29) (35, 62)
Complete respons (CR), % (n) (95%-BI)	32% (19) (20, 45)
Gedeeltelijke respons (PR), % (n) (95%-BI)	17% (10) (8, 29)
Duur van respons (DOR)^a	N = 29
Patiënten met voorval, % (n)	38% (11)
Mediaan, maanden (95%-BI)	15 (3, NE)
BI = betrouwbaarheidsinterval; K-M = Kaplan-Meier; NE = niet schatbaar.	
^a DOR wordt gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde PR of CR tot de patiënt een voorval ondervindt (gedocumenteerde verergering van de ziekte of overlijden door welke oorzaak ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet).	

De mediaan van de duur van follow-up voor DOR bedroeg 15 maanden (95%-BI: 4,3; 16,3 maanden).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om resultaten in te dienen van onderzoek met Ordspono in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van rijpe B-celmaligniteiten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek (pharmacokinetics, PK) van odronextamab werd gekarakteriseerd bij patiënten met B-cel-non-Hodgkin-lymfoom (B-NHL) over een dosisbereik van 0,03 mg tot 320 mg na intraveneuze infusie. Tijdens de oplopende doseringsperiode is de dispositie van odronextamab afhankelijk van concentratie en tijd. Wanneer de dosisniveaus bij voortgezette behandeling stijgen tot ≥ 80 mg, wordt het PK-profiel van odronextamab lineair en dosisproportioneel bij steady state. De blootstellingsparameters bij doses ≥ 80 mg waren bij benadering dosisproportioneel (zie tabel 11). De PK was vergelijkbaar in de verschillende geëvalueerde B-NHL-patiëntenpopulaties.

Tabel 11: Voorspelde blootstellingsparameters van de aanbevolen dosis voor odronextamab

	C_{max} (mg/l)^a	C_{dal} (mg/l)^a	AUC_τ (mg*dag/l)^{a,b}
Folliculair lymfoom			
80 mg per week (week 12, kuur 4, dag 15)	44,7 (18,4; 71,4)	28,8 (8,55; 47,9)	238 (88,1; 389)
160 mg om de 2 weken (steady state, week 24-26)	67,9 (29,8; 105)	32,6 (6,95; 55,6)	600 (216; 954)
Diffuus grootcellig B-cellymfoom			
160 mg per week (week 12, kuur 4, dag 15)	98,2 (49,2; 151)	66,9 (27,6; 103)	544 (254; 825)
320 mg om de 2 weken (steady state, week 24-26)	147 (82,2; 223)	77,9 (35,2; 126)	1380 (672; 2090)
^a Waarden zijn mediaan en 5e en 95e percentiel van een simulatie van 507 proefpersonen met B-NHL.			
^b AUC _τ voor het gespecificeerde doseringsinterval.			

Distributie

Het geschatte geometrisch gemiddelde (CV%) van het verdelingsvolume bij steady state (V_{dss}) van odronextamab bedraagt 9,34 l (CV% 48,5).

Biotransformatie

Odronextamab wordt naar verwachting via katabole routes gemetaboliseerd tot kleine peptiden.

Eliminatie

De eliminatie van odronextamab wordt gemedieerd door twee parallelle processen, een lineair, niet-verzadigbaar katabool proces en een niet-lineaire, verzadigbare doelgemedieerde route, met hogere klaring bij lagere doses.

Na toediening van de laatste dosis van 160 mg eenmaal per 2 weken bij steady state bedroeg de tijd tot het bereiken van een ondergrens van kwantificering (lower limit of quantification, LLOQ, 0,00313 mg/l) 19 weken en bedroeg de tijd tot het bereiken van 1% van de mediane $C_{\max}$ van de dosis 160 mg eenmaal per 2 weken 12 weken.

Na toediening van de laatste dosis van 320 mg eenmaal per 2 weken bij steady state bedroeg de tijd tot het bereiken van de LLOQ (0,00313 mg/l) 24 weken en bedroeg de tijd tot het bereiken van 1% van de mediane $C_{\max}$ van de dosis van 320 mg eenmaal per 2 weken 16 weken.

Speciale populaties

Er werden geen klinisch relevante verschillen in blootstelling aan odronextamab waargenomen op basis van leeftijd (22 tot 89 jaar; $N = 507$), geslacht, ras [blank ($N = 316$), Aziatisch ($N = 129$) of zwart ($N = 7$)], lichaamsgewicht, nierfunctiestoornis of lichte tot matige leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

De populatiefarmacokinetische analyse van odronextamab toonde aan dat creatinineklaring (CrCL) geen invloed heeft op de farmacokinetiek van odronextamab. Er werden geen klinisch relevante verschillen in blootstelling aan odronextamab waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie en met een lichte ($N = 178$; $\text{CrCL} \geq 60$ tot < 90 ml/min), matige ($N = 110$; $\text{CrCL} \geq 30$ tot < 60 ml/min) en ernstige ($N = 4$; $\text{CrCL} \geq 15$ tot < 30 ml/min) nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Er werden geen klinisch relevante verschillen in blootstelling aan odronextamab waargenomen bij patiënten met een normale leverfunctie en met een lichte ($N = 78$; totaal bilirubine $> \text{ULN}$ tot $1,5 \times \text{ULN}$ of ASAT $> \text{ULN}$) en matige ($N = 5$; totaal bilirubine $> 1,5$ tot $3 \times \text{ULN}$ en een willekeurige ASAT) leverfunctiestoornis. De effecten van een ernstige (totaal bilirubine > 3 tot $10 \times \text{ULN}$ en een willekeurige ASAT) leverfunctiestoornis op de PK van odronextamab zijn onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen carcinogeniciteits- of genotoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd met odronextamab.

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om de mogelijke effecten van odronextamab op de vruchtbaarheid te beoordelen. In een 16 weken durend toxicologisch onderzoek met herhaalde doses bij cynomolgusapen werden geen nadelige effecten waargenomen op mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen en geen effecten op de sperma-analyse of menstruatiecyclus.

Er zijn met odronextamab geen onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit bij dieren uitgevoerd. Gezien het werkingsmechanisme kan odronextamab lymfocytopenie van foetale B-cellen veroorzaken, wat schadelijk kan zijn voor de foetus, en voorbijgaand CRS, wat schadelijk kan zijn voor het in stand houden van de zwangerschap.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinemonohydrochloridemonohydraat
Sucrose
Polysorbaat 80 (E433)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar

Verdunde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is als volgt aangetoond voor de verdunde Ordspono-oplossing voor infusie:

- in een koelkast (2 °C tot 8 °C) voor alle doses gedurende maximaal 24 uur;
- bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) gedurende maximaal 6 uur voor de dosis van 0,2 mg met albumine (humaan);
- bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) gedurende maximaal 12 uur voor de dosis van 0,5 mg of meer.

Gooi de verdunde oplossing voor infusie weg als de bewaartijd deze grenzen overschrijdt.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bij het gebruik gehanteerde bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 mg concentraat voor oplossing voor infusie

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een doorzichtige glazen 2ml-injectieflacon van type I met een grijze chloorbutyl stop met coating en een aluminium afsluitdop met een donkerblauwe flip-off deksel met 2 mg odronextamab.

Verpakking met één injectieflacon.

80 mg concentraat voor oplossing voor infusie

4 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een doorzichtige glazen 10ml-injectieflacon van type I met een grijze chloorbutyl stop met coating en een aluminium afsluitdop met een lichtgroene flip-off deksel met 80 mg odronextamab.

Verpakking met één injectieflacon.

320 mg concentraat voor oplossing voor infusie

16 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een doorzichtige glazen 20ml-injectieflacon van type I met een grijze chloorbutyl stop met coating en een aluminium afsluitdop met een witte flip-off deksel met 320 mg odronextamab.

Verpakking met één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene voorzorgsmaatregelen

Er moet deugdelijke aseptische techniek worden gevolgd tijdens het hanteren van dit geneesmiddel. Ordspono bevat geen conserveermiddel en is uitsluitend bestemd voor een enkelvoudige dosis. Gooi al het ongebruikte geneesmiddel dat in de injectieflacon achterblijft weg. Niet schudden.

Instructies voor verdunning

Inspecteer het geneesmiddel vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring. Ordspono is een heldere tot licht melkachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing. Gooi de injectieflacon weg als de oplossing troebel of verkleurd is of deeltjes bevat.

Bereiding van een dosis van 0,2 mg

- Bereid albumine (humaan) in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie in een 100 ml-infuuszak [polyvinylchloride (pvc) of polyolefine (PO)] volgens tabel 12 hieronder.
- **Opmerking:** Albumine (humaan) is alleen vereist voor de dosis van 0,2 mg, om adsorptie van odronextamab in het intraveneuze filter te voorkomen. Wanneer albumine (humaan) wordt gebruikt, zie Terugvinden herkomst in rubriek 4.4.
- De uiteindelijke concentratie van albumine (humaan) moet 0,04% bedragen.

Tabel 12: Voorbeelden van concentratie van albumine (humaan) en volumes die nodig zijn voor de dosis van 0,2 mg

Concentratie van albumine (humaan) ^a	Volume van albumine (humaan) voor toevoeging aan een 100 ml-infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
a Albumine (humaan): gebruik concentratie afhankelijk van lokale beschikbaarheid. Voorbeelden hiervan zijn onder andere de volgende sterktes: 5%, 20% of 25%.	

- Meng de albumine (humaan) en natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie door de zak voorzichtig om te keren. Niet schudden.
- Neem 1 injectieflacon met 2 mg Ordspono.
- Zuig 0,1 ml op uit de Ordspono injectieflacon van 2 mg met behulp van een spuit van 1 ml en voeg dit toe aan de bereide infuuszak van 100 ml.
- Meng de verdunde oplossing door de zak voorzichtig om te keren. Niet schudden.

Bereiding van een dosis van 0,5 mg

- Neem een 50 ml-infuuszak (pvc of PO) met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.
- Neem 1 injectieflacon met 2 mg Ordspono.
- Zuig 0,25 ml op uit de Ordspono injectieflacon van 2 mg met behulp van een spuit van 1 ml en voeg dit toe aan de infuuszak van 50 ml.
- Meng de verdunde oplossing door de zak voorzichtig om te keren. Niet schudden.

Bereiding van een dosis van 1 mg of hoger

- Neem een intraveneuze zak (pvc of PO) van 50 of 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.
- Neem het vereiste aantal injectieflacons en zuig het juiste volume Ordspono op.
 - Raadpleeg tabel 13 voor het specifieke volume voor de beoogde dosis.
 - Raadpleeg tabel 14 voor het specifieke volume voor dosisaanpassingen (zie rubriek 4.2).
- Voeg de juiste hoeveelheid Ordspono toe aan de intraveneuze zak.
- Meng de verdunde oplossing door de zak voorzichtig om te keren. Niet schudden.

Overzichtstabellen voor verdunning voorafgaand aan toediening

Tabel 13: Ordspono-volumes voor toevoeging aan de infuuszak (standaarddoses)

Dosis Ordspono (mg)	Hoeveelheid Ordspono per injectieflacon (mg)	Concentratie van injectieflacon (mg/ml)	Totaal volume Ordspono om de dosis te bereiden (ml)	Albumine (humaan) vereist	Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, volume infuuszak (PO of pvc) (ml)
0,2	2	2	0,1	Ja	100
0,5	2	2	0,25	Nee	50
2	2	2	1	Nee	50 of 100
10	2	2	5	Nee	50 of 100
80	80	20	4	Nee	50 of 100
160	80	20	8	Nee	50 of 100
320	320	20	16	Nee	50 of 100

Tabel 14: Andere Ordspono-volumes voor toevoeging aan de infuuszak voor dosisaanpassingen

Dosis Ordspono (mg)	Hoeveelheid Ordspono per injectieflacon (mg)	Concentratie van injectieflacon (mg/ml)	Totaal volume Ordspono (ml)	Albumine (humaan) vereist	Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, volume infuuszak (PO of pvc) (ml)
1	2	2	0,5	Nee	50 of 100
5	2	2	2,5	Nee	50 of 100
40	80	20	2	Nee	50 of 100

Voor de bewaarcondities van de verdunde oplossing in infuuszakken, zie rubriek 6.3.

Wijze van toediening

Ordspono is uitsluitend voor intraveneus gebruik na verdunning. Ordspono moet met een aseptische techniek worden verdund.

- De eerste kuur van Ordspono wordt toegediend als een 4 uur durend infuus. Indien Ordspono wordt verdragen op dag 1 van kuur 2, kan de infusietijd voor alle volgende doses worden teruggebracht tot 1 uur.
- Ordspono mag niet worden toegediend als intraveneuze push of bolus.
- Zie tabel 1 voor pre- en postmedicatie.
- Raadpleeg tabel 4, 5 en 6 voor behandelrichtlijnen voor doses die niet worden verdragen.

Nadat Ordspono is verdund volgens de bovenstaande instructies, dient u het als volgt toe:

- Sluit de voorbereide intraveneuze infuuszak met de Ordspono-oplossing aan op een intraveneuze slang die is vervaardigd van polyvinylchloride (pvc), met polyethyleen (PE) bekleed pvc of polyurethaan (PU). Het wordt aanbevolen om een PES-filter (polyethersulfon) van 0,2 micron of 5 micron te gebruiken.
- Vul met Ordspono voor tot aan het uiteinde van de intraveneuze slang.
- Meng Ordspono niet met andere geneesmiddelen en dien geen andere geneesmiddelen gelijktijdig toe via dezelfde intraveneuze lijn.
- Na voltooiing van de Ordspono-infusie spoelt u de infuuslijn met voldoende volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat de gehele inhoud van de infuuszak wordt toegediend.

Verwijdering

Het vrijkomen van geneesmiddelen in het milieu moet tot een minimum worden beperkt. Geneesmiddelen mogen niet via afvalwater worden afgevoerd en verwijdering via huishoudelijk afval moet worden vermeden.

De volgende punten moeten strikt worden opgevolgd met betrekking tot het gebruik en de verwijdering van spuiten en andere scherpe medische hulpmiddelen:

- Naalden en spuiten mogen nooit opnieuw worden gebruikt.
- Plaats alle gebruikte naalden en spuiten in een naaldencontainer (prikbestendige wegwerpcontainer).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder draagt er zorg voor dat in elke lidstaat waar Ordspono op de markt wordt gebracht, alle patiënten/verzorgers die naar verwachting Ordspono zullen gebruiken, toegang hebben tot de patiëntenkaart waarop de risico's van cytokinereleasesyndroom (CRS) en neurologische toxiciteit, waaronder immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS), staan en worden uitgelegd. De patiëntenkaart bevat ook voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt behandelen belangrijke informatie dat de patiënt Ordspono krijgt, wat CRS en neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, kan veroorzaken.

- **De patiëntenkaart** bevat de volgende hoofdmededelingen:
 - Een beschrijving van de belangrijkste tekenen en symptomen van CRS en neurologische toxiciteit, waaronder ICANS
 - Een herinnering dat patiënten de instructie moeten krijgen om gedurende ten minste 24 uur na toediening van elke dosis in het schema met oplopende doses van Ordspono en na de eerste volledige dosis in de nabijheid van een bevoegde zorginstelling te blijven.
 - Een beschrijving van wanneer dringend hulp van een zorgaanbieder of spoedeisende hulp moet worden ingeroepen als zich tekenen en symptomen van CRS of neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, voordoen
 - De contactgegevens van de voorschrijvende arts

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a(4) van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om verder bewijs te leveren van de werkzaamheid en veiligheid van odronextamab bij gerecidiveerd of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom zal de vergunninghouder resultaten leveren van onderzoek R1979-HM-2299, een gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van odronextamab in vergelijking met behandeling volgens de zorgstandaard bij deelnemers met gerecidiveerd of refractair agressief B-cel-non-Hodgkin-lymfoom	november 2028
Om verder bewijs te leveren van de werkzaamheid en veiligheid van odronextamab bij recidiverend of refractair folliculair lymfoom zal de vergunninghouder resultaten leveren van onderzoek R1979-ONC-22102, een open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van odronextamab in combinatie met lenalidomide met die van rituximab in combinatie met lenalidomide bij gerecidiveerde of refractaire deelnemers met folliculair lymfoom en marginale-zonelymfoom.	september 2031

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ordspono 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie
odronextamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 2 mg odronextamab in 1 ml met een concentratie van 2 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

concentraat voor oplossing voor infusie
2 mg/1 ml

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor éénmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor intraveneus gebruik na verdunning

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De injectieflacon niet schudden

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1843/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ordspono 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)
odronextamab
IV na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 mg/1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ordspono 80 mg concentraat voor oplossing voor infusie
odronextamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 80 mg odronextamab in 4 ml met een concentratie van 20 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

concentraat voor oplossing voor infusie

80 mg/4 ml

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor éénmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor intraveneus gebruik na verdunning

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De injectieflacon niet schudden

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1843/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ordspono 80 mg concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)
odronextamab
IV na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

80 mg/4 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ordspono 320 mg concentraat voor oplossing voor infusie
odronextamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 320 mg odronextamab in 16 ml met een concentratie van 20 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

concentraat voor oplossing voor infusie

320 mg/16 ml

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor éénmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor intraveneus gebruik na verdunning

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De injectieflacon niet schudden

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1843/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ordspono 320 mg concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)
odronextamab
IV na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

320 mg/16 ml

6. OVERIGE

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL MOETEN WORDEN VERMELD OP DE
VERPAKKINGSVERDELER IN DE VORM VAN EEN PAPIEREN BOEKJE DAT IN DE
BUITENVERPAKKING IS GEPLAATST**

6. OVERIGE

Verpakkingsverdelers

Deze pagina's zijn opzettelijk leeg gelaten.
De gedrukte bijsluiters zijn opgenomen in de verpakking.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ordspono 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie
Ordspono 80 mg concentraat voor oplossing voor infusie
Ordspono 320 mg concentraat voor oplossing voor infusie
odronextamab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel aan u wordt gegeven, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts geeft u een patiëntenkaart. Lees deze zorgvuldig en volg de instructies die erop staan op. Houd deze patiëntenkaart altijd bij u.
- Laat de patiëntenkaart altijd aan de arts of verpleegkundige zien wanneer u hen spreekt of als u naar het ziekenhuis gaat.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ordspono en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden gegeven of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel aan u gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ordspono en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ordspono is een type antilichaam dat een geneesmiddel tegen kanker is. Het bevat de werkzame stof odronextamab.

Dit middel wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van de volgende bloedkankers:

- Folliculair lymfoom (FL)
- Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL)

Bij FL en DLBCL ontwikkelt een type witte bloedcellen die u beschermen tegen infecties, 'B-cellen' geheten, kanker. De afwijkende B-cellen werken niet goed en groeien te snel. Deze kanker-B-cellen drukken de normale B-cellen in het beenmerg en de lymfeklieren weg.

Dit middel wordt gegeven aan patiënten die al ten minste twee eerdere behandelingen voor FL of DLBCL hebben geprobeerd en bij wie de kanker daar niet op heeft gereageerd (refractair) of bij wie het is teruggekomen (gerecidiveerd).

Hoe werkt dit middel?

De werkzame stof in dit middel, odronextamab, is een bispecifiek monoklonaal antilichaam. Dit is een soort eiwit dat zich bindt aan twee specifieke doelen in het lichaam.

- Odronextamab hecht zich aan een doelstof die op B-cellen wordt aangetroffen, waaronder de kwaadaardige ‘B-cellen’, en aan een ander doel dat op ‘T-cellen’ wordt aangetroffen, een ander type witte bloedcellen.
- T-cellen vormen een ander onderdeel van de afweer van het lichaam dat binnendringende cellen kan vernietigen.
- Door T-cellen en B-cellen als een brug aan elkaar te hechten, stimuleert dit middel de T-cellen om de kwaadaardige B-cellen te vernietigen.
- Dit helpt de FL en DLBCL te beheersen en de verspreiding te voorkomen.

2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden gegeven of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u denkt dat u allergisch bent of als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat dit middel aan u wordt gegeven als u:

- ooit hart-, long-, lever- of nierproblemen heeft gehad;
- een infectie heeft of in het verleden een infectie heeft gehad die lang duurde of steeds terugkomt. Een infectie moet worden behandeld voordat u dit middel krijgt;
- onlangs een vaccin heeft gekregen of binnenkort een vaccin gaat krijgen. Bepaalde vaccins mogen niet worden toegediend terwijl u wordt behandeld met dit middel.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, of als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat dit middel aan u wordt gegeven.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u tijdens of na de behandeling met Ordspono klachten of verschijnselen krijgt van een van de onderstaande bijwerkingen. Het is mogelijk dat u onmiddellijk medische behandeling nodig heeft. De meest voorkomende klachten of verschijnselen van elke bijwerking staan vermeld in rubriek 4 onder ‘Ernstige bijwerkingen’.

- **Cytokinerelasesyndroom (CRS)** – een aandoening die kan optreden bij geneesmiddelen die de T-cellen stimuleren. CRS kan levensbedreigend zijn.
 - Mogelijke klachten of verschijnselen van CRS kunnen onder meer koorts, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd en moeite met ademen zijn.
 - Vóór of na bepaalde infusies kunt u geneesmiddelen krijgen die helpen om mogelijke bijwerkingen door CRS te verminderen.
 - Uw arts controleert hoe uw behandeling werkt en vraagt u om gedurende ten minste 24 uur na toediening van elke dosis in het schema met oplopende doses van dit middel en na de eerste volledige dosis in de nabijheid van een bevoegde zorginstelling te blijven.
- **Infecties** – u kunt klachten of verschijnselen van een infectie krijgen (bijvoorbeeld koorts, koude rillingen, hoesten of pijn bij het plassen), waaronder levensbedreigende infecties die tot de dood kunnen leiden.
 - De klachten of verschijnselen van infecties kunnen variëren afhankelijk van waar in het lichaam de infectie zich bevindt.
 - Uw arts kan een ander geneesmiddel voorschrijven om bepaalde soorten infecties te voorkomen terwijl u dit middel krijgt.
- **Effecten op uw zenuwstelsel** – u kunt klachten of verschijnselen krijgen, waaronder verwardheid of problemen met het gebruik van taal.

- **Tumorlyssyndroom** – sommige mensen kunnen ongewone gehalten van bepaalde zouten (zoals kalium en urinezuur) in hun bloed krijgen, veroorzaakt door de snelle afbraak van kankercellen tijdens de behandeling.
 - Uw arts of verpleegkundige voert bloedonderzoeken uit om te controleren op deze aandoening.
 - Vóór elk infuus met dit middel moet u goed gehydrateerd zijn en krijgt u misschien geneesmiddelen die kunnen helpen hoge urinezuurgehalten te verminderen.
 - Deze maatregelen kunnen helpen om de mogelijke bijwerkingen van tumorlyssyndroom te verminderen.
- **Longontsteking (pneumonitis/interstitiële longziekte)** – u kunt klachten of verschijnselen krijgen, zoals nieuwe of verergerende hoest, kortademigheid.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar, omdat het in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Ordspono nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor geneesmiddelen zonder recept en voor kruidengeneesmiddelen.

Zwangerschap

Het is belangrijk om uw arts voor en tijdens de behandeling te vertellen of u zwanger bent, denkt dat u zwanger kunt zijn of van plan bent zwanger te worden. Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Dit middel wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en voor vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Ordspono kan schadelijk zijn voor uw ongeboren kind.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis van dit middel.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens en gedurende ten minste 6 maanden na uw laatste behandeling met dit middel. Dit is omdat het niet bekend is of dit middel in de moedermelk terechtkomt en daardoor schadelijk kan zijn voor de baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ordspono heeft geringe invloed op uw vermogen om auto te rijden, te fietsen of gereedschappen of machines te bedienen. Sommige mensen kunnen zich moe, duizelig, licht in het hoofd of verward voelen terwijl ze dit middel gebruiken. Als u verschijnselen voelt die van invloed kunnen zijn op uw rijvaardigheid, mag u niet autorijden, gereedschap gebruiken of machines bedienen totdat uw verschijnselen verdwijnen. Zie rubriek 4 voor meer informatie over bijwerkingen.

Ordspono bevat polysorbaat 80

De 2 mg injectieflacon met odronextamab bevat 1 mg polysorbaat 80 in elke 1 ml injectieflacon, wat gelijk is aan 1 mg/ml.

De 80 mg injectieflacon met odronextamab bevat 4 mg polysorbaat 80 in elke 4 ml injectieflacon, wat gelijk is aan 1 mg/ml.

De 320 mg injectieflacon met odronextamab bevat 16 mg polysorbaat 80 in elke 16 ml injectieflacon, wat gelijk is aan 1 mg/ml.

Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe wordt dit middel aan u gegeven?

Dit middel wordt toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het geven van dergelijke behandelingen. Volg het behandelingsschema dat u door uw arts is uitgelegd. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Hoe dit middel wordt toegediend

Dit middel wordt in een ader toegediend als een infuus (intraveneuze infusie).

- Voor kuur 1, 2, 3 en 4 duurt de behandelingscyclus 21 dagen.
- Dit middel wordt in de loop van 4 uur toegediend tijdens kuur 1 en op dag 1 van kuur 2.
- De volgende doses kunnen in de loop van 1 uur worden toegediend als de bijwerkingen niet te ernstig zijn.
- Na kuur 4 krijgt u elke 2 weken een onderhoudsdosis.

Geneesmiddelen toegediend vóór en na behandeling met dit middel

U krijgt op dag 1 en 8 van kuur 1 en kuur 2 andere geneesmiddelen vóór en na de behandeling met dit middel. Deze geneesmiddelen helpen het risico op CRS en infusiegerelateerde reacties (IRR) te verminderen. Het kan hierbij gaan om:

- corticosteroïden – zoals dexamethason
- paracetamol
- een antihistaminicum - zoals difenhydramine

Na kuur 2 dag 8 zal uw arts beslissen of u andere geneesmiddelen moet blijven gebruiken om de bijwerkingen van dit middel te helpen verminderen tijdens toekomstige kuren.

Hoeveel van dit middel wordt er toegediend

Voor de behandeling van folliculair lymfoom (FL) en diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) bestaat een behandelingskuur met dit middel tijdens kuur 1, 2, 3 en 4 uit 21 dagen.

Bij kuur 1 krijgt u op de volgende dagen oplopende doses van dit middel om FL of DLBCL te behandelen:

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

Bij kuur 2, 3 en 4 krijgt u een dosis op dag 1, 8 en 15:

- voor folliculair lymfoom: 80 mg
- voor diffuus grootcellig B-cellymfoom: 160 mg

Als uw dosis van dit middel om welke reden dan ook wordt uitgesteld, moet u mogelijk opnieuw met de behandeling beginnen vanaf kuur 1.

Vanaf een week na het einde van kuur 4 krijgt u elke 2 weken een onderhoudsdosis.
De onderhoudsdoses zijn als volgt:

- voor folliculair lymfoom: 160 mg
- voor diffuus grootcellig B-cellymfoom: 320 mg

Als de kanker ten minste 9 maanden verminderd of verdwenen is, kan uw arts beslissen om de doseringsfrequentie te verlagen, van elke 2 weken tot elke 4 weken.

Uw arts kan de behandeling voortzetten zolang u blijft reageren op dit middel of zolang de bijwerkingen niet te ernstig zijn. Uw arts kan uw behandeling met dit middel uitstellen of volledig stopzetten als u bepaalde bijwerkingen krijgt.

Als u een afspraak mist

Als u een afspraak mist, maak dan meteen een nieuwe afspraak. Voor een volledig effectieve behandeling is het heel belangrijk dat u geen dosis mist.

Als u stopt met het ontvangen van dit middel

Stop niet met de behandeling met dit middel tenzij u dit met uw arts heeft besproken. Dit is omdat stoppen met uw behandeling uw aandoening kan verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Deze bijwerkingen kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden of zelfs nadat uw behandeling is beëindigd.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk als u verschijnselen opmerkt van een van de volgende ernstige bijwerkingen. Het kan zijn dat u slechts één of maar een paar van deze verschijnselen krijgt.

Cytokinerelasesyndroom (zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Mogelijke klachten en verschijnselen zijn onder meer:

- koorts (38 °C of hoger)
- duizeligheid of licht gevoel in het hoofd
- snelle of onregelmatige hartslag
- ademhalingsproblemen
- koude rillingen of beven
- hoofdpijn

Infecties (zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Mogelijke klachten en verschijnselen zijn onder meer:

- koorts (38 °C of hoger)
- koude rillingen of beven
- hoesten of kortademigheid
- keelpijn
- pijn bij het plassen

Zeer vaak voorkomende infecties (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- COVID 19
- infectie van de longen (longontsteking)
- cytomegalovirusinfectie, die zeer ernstige complicaties kan veroorzaken bij personen met een aangetast immuunsysteem
- infectie van de neus en keel (infectie van de bovenste luchtwegen)
- infectie van de delen van het lichaam waar urine zich verzamelt of doorheen loopt (urinewegs-infectie)
- herpesvirusinfectie

Vaak voorkomende infecties (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- infectie van de luchtwegen (ademwegen)
- schimmelinfectie
- ontsteking van de bijholten (sinusitis)
- bloedvergiftiging (sepsis)
- bacteriën in het bloed (bacteriëmie)

Effecten op uw zenuwstelsel (soms:) komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Mogelijke klachten en verschijnselen zijn onder meer:

- hoofdpijn
- duizeligheid
- verminderde hersenfunctie, zoals problemen bij het denken
- zich angstig voelen
- zich verward voelen

Tumorlyssyndroom (soms:) komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Mogelijke klachten en verschijnselen zijn onder meer:

- zwakte
- kortademigheid
- zich verward voelen
- onregelmatige hartslag
- spierkrampen

Longontsteking (pneumonitis/interstitiële longziekte) (vaak:) komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Mogelijke klachten en verschijnselen zijn onder meer:

- kortademigheid
- nieuwe of verergerende hoest

Vertel het uw arts onmiddellijk als u tijdens of na de behandeling met dit middel last krijgt van een of meer van deze klachten of verschijnselen. Het is mogelijk dat u dan medische behandeling nodig heeft.

Andere bijwerkingen

Andere bijwerkingen staan hieronder vermeld. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van deze bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- koorts (pyrexie)
- spierpijn of botpijn (musculoskeletale pijn)
- vermoeidheid
- diarree
- huiduitslag

- hoesten
- gezwollen handen, enkels of voeten (oedeem)
- misselijkheid
- maagpijn (buikpijn)
- verstopping
- infusiegerelateerde reacties (IRR)
- minder honger hebben (verminderde eetlust)
- moeite met in slaap vallen of doorslapen (slapeloosheid)
- lage bloeddruk (hypotensie)
- hoofdpijn
- kortademigheid in rust of bij activiteit (dyspneu)
- braken

Geconstateerd bij bloedonderzoek

- laag aantal rode bloedcellen (anemie), waardoor u zich moe of kortademig kunt voelen
- laag aantal van sommige soorten witte bloedcellen (neutropenie, leukopenie, lymfopenie), wat het risico op infectie kan verhogen
- laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), waardoor u een grotere kans heeft op blauwe plekken of bloedingen
- laag kalium-, natrium- of fosfaatgehalte (hypokaliëmie, hyponatriëmie of hypofosfatemie)
- hoge bloedsuikerspiegel (hyperglykemie)
- hoog gehalte alanine-aminotransferase of aspartaataminotransferase in het bloed

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- snelle of onregelmatige hartslag (tachycardie)
- zwakte, gevoelloosheid en pijn, meestal in de handen en voeten (perifere neuropathie)
- verwardheid, desoriëntatie, slaperigheid (veranderingen van de geestestoestand)
- aandoening die ontsteking van longweefsel kan veroorzaken, met gevolgen voor uw vermogen om adem te halen (interstitiële longziekte)
- koorts als gevolg van een laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcel)

Geconstateerd bij bloedonderzoek

- hoog gehalte gamma-glutamyltransferase, een enzym dat voornamelijk in de lever voorkomt
- laag magnesiumgehalte (hypomagnesiëmie)
- laag albuminegehalte (hypoalbuminemie)
- hoog bilirubinegehalte, wat kan leiden tot geel worden van de huid of ogen en tot donkere urine

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- moeite met spreken (afasie)
- een snelle afbraak van tumorcellen, tumorlyssyndroom geheten. Dit kan chemische veranderingen in het bloed en schade aan organen veroorzaken, waaronder de nieren, het hart en de lever
- effecten op uw zenuwstelsel met verschijnselen zoals een gevoel van verwardheid of minder alert zijn (immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom of neurotoxiciteit)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit middel wordt door zorgverleners in het ziekenhuis of de kliniek bewaard. Deze bewaarinformatie is voor hen bestemd.

Ongeopende injectieflacon

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Verdunde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is als volgt aangetoond voor de verdunde Ordspono oplossing voor infusie:

- in een koelkast (2 °C tot 8 °C) voor alle doses gedurende maximaal 24 uur;
- bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) gedurende maximaal 6 uur voor de dosis van 0,2 mg met albumine (humaan);
- bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) gedurende maximaal 12 uur voor de dosis van 0,5 mg of meer.

Gooi de verdunde oplossing voor infusie weg als de bewaartijd deze grenzen overschrijdt.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden vóór het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en is dit gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij het verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Uw arts zal al het medicijn dat niet nodig is op de juiste wijze weggooien. Deze maatregelen helpen het milieu te beschermen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is odronextamab.
- Ordspono 2 mg: elke injectieflacon bevat 2 mg odronextamab (in 1 ml concentraat) bij een concentratie van 2 mg/ml.
- Ordspono 80 mg: elke injectieflacon bevat 80 mg odronextamab (in 4 ml concentraat) bij een concentratie van 20 mg/ml.
- Ordspono 320 mg: elke injectieflacon bevat 320 mg odronextamab (in 16 ml concentraat) bij een concentratie van 20 mg/ml.

De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80 (E433) en water voor injecties (zie “Ordspono bevat polysorbaat 80” in rubriek 2).

Hoe ziet Ordspono eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ordspono concentraat voor oplossing (steriel concentraat) voor infusie wordt geleverd als een heldere tot licht melkachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing in een glazen injectieflacon.

Elke verpakking bevat één injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Latvija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

България

Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Lietuva

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

Česká republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Magyarország

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 06-809-93029

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Malta

Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Eesti

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Procedures voor de juiste hantering en verwijdering van geneesmiddelen tegen kanker moeten in acht worden genomen.

Instructies voor verdunning**Algemene voorzorgsmaatregelen**

Er moet deugdelijke aseptische techniek worden gevolgd tijdens het hanteren van dit geneesmiddel. Orspono bevat geen conserveermiddel en is uitsluitend bestemd voor een enkelvoudige dosis. Gooi al het ongebruikte geneesmiddel dat in de injectieflacon achterblijft weg. Niet schudden.

Aard en inhoud van de verpakking**2 mg concentraat voor oplossing voor infusie**

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een heldere glazen type 1-injectieflacon van 2 ml met een grijze stop van chlorobutyl stopper met coating en een aluminium verzegelingsdop met een donkerblauwe flip-off-knop, die 2 mg odronextamab bevat.

Verpakking met één injectieflacon.

80 mg concentraat voor oplossing voor infusie

4 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een heldere glazen type 1-injectieflacon van 10 ml met een grijze stop van chlorobutyl met coating en een aluminium verzegelingsdop met een lichtgroene flip-off-knop, die 80 mg odronextamab bevat.

Verpakking met één injectieflacon.

320 mg concentraat voor oplossing voor infusie

16 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een heldere glazen type 1-injectieflacon van 20 ml met een grijze stop van chlorobutyl met coating en een aluminium verzegelingsdop met een witte flip-off-knop, die 320 mg odronextamab bevat.

Verpakking met één injectieflacon.

Instructies voor verdunning

Inspecteer het geneesmiddel vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring. Ordspono is een heldere tot licht melkachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing. Gooi de injectieflacon weg als de oplossing troebel of verkleurd is of deeltjes bevat.

Bereiding van een dosis van 0,2 mg

- Bereid albumine (humaan) in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie in een 100 ml-infuuszak [polyvinylchloride (pvc) of polyolefine (PO)] volgens tabel 1 hieronder.
 - **Opmerking:** Albumine (humaan) is alleen vereist voor de dosis van 0,2 mg, om adsorptie van odronextamab in het intraveneuze filter te voorkomen. Wanneer albumine (humaan) wordt gebruikt, zie Terugvinden herkomst in rubriek 4.4.
- De uiteindelijke concentratie van albumine (humaan) moet 0,04% bedragen.

Tabel 1: Voorbeelden van concentratie van albumine (humaan) en volumes die nodig zijn voor de dosis van 0,2 mg

Concentratie van albumine (humaan) ^a	Volume van albumine (humaan) voor toevoeging aan een 100 ml-infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
a Albumine (humaan): gebruik concentratie afhankelijk van lokale beschikbaarheid. Voorbeelden hiervan zijn onder andere de volgende sterktes: 5%, 20% of 25%.	

- Meng de albumine (humaan) en natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie door de zak voorzichtig om te keren. Niet schudden.
- Neem 1 injectieflacon met 2 mg Ordspono.
- Zuig 0,1 ml op uit de Ordspono injectieflacon van 2 mg met behulp van een spuit van 1 ml en voeg dit toe aan de bereide infuuszak van 100 ml.
- Meng de verdunde oplossing door de zak voorzichtig om te keren. Niet schudden.

Bereiding van een dosis van 0,5 mg

- Neem een 50 ml-infuuszak (pvc of PO) met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.
- Neem 1 injectieflacon met 2 mg Ordspono.
- Zuig 0,25 ml op uit de Ordspono injectieflacon van 2 mg met behulp van een spuit van 1 ml en voeg dit toe aan de infuuszak van 50 ml.
- Meng de verdunde oplossing door de zak voorzichtig om te keren. Niet schudden.

Bereiding van een dosis van 1 mg of hoger

- Neem een intraveneuze zak (pvc of PO) van 50 of 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.
- Neem het vereiste aantal injectieflacons en zuig het juiste volume Ordspono op.
 - Raadpleeg tabel 2 voor het specifieke volume voor de beoogde dosis.
 - Raadpleeg tabel 3 voor het specifieke volume voor dosisaanpassingen (zie rubriek 4.2 van de SPC).
- Voeg de juiste hoeveelheid Ordspono toe aan de intraveneuze zak.
- Meng de verdunde oplossing door de zak voorzichtig om te keren. Niet schudden.

Overzichtstabellen voor verdunning voorafgaand aan toediening

Tabel 2: Ordspono-volumes voor toevoeging aan de infuuszak (standaarddoses)

Dosis Ordspono (mg)	Hoeveelheid Ordspono per injectieflacon (mg)	Concentratie van injectieflacon (mg/ml)	Totaal volume Ordspono om de dosis te bereiden (ml)	Albumine (humaan) vereist	Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, volume infuuszak (PO of pvc) (ml)
0,2	2	2	0,1	Ja	100
0,5	2	2	0,25	Nee	50
2	2	2	1	Nee	50 of 100
10	2	2	5	Nee	50 of 100
80	80	20	4	Nee	50 of 100
160	80	20	8	Nee	50 of 100
320	320	20	16	Nee	50 of 100

Tabel 3: Andere Ordspono-volumes voor toevoeging aan de infuuszak voor dosisaanpassingen

Dosis Ordspono (mg)	Hoeveelheid Ordspono per injectieflacon (mg)	Concentratie van injectieflacon (mg/ml)	Totaal volume Ordspono (ml)	Albumine (humaan) vereist	Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, volume infuuszak (PO of pvc) (ml)
1	2	2	0,5	Nee	50 of 100
5	2	2	2,5	Nee	50 of 100
40	80	20	2	Nee	50 of 100

Voor de bewaarcondities van de verdunde oplossing in infuuszakken, zie Bewaren hieronder.

Wijze van toediening

Ordspono is uitsluitend voor intraveneus gebruik na verdunning. Ordspono moet met een aseptische techniek worden verdund.

- De eerste kuur van Ordspiono wordt toegediend als een 4 uur durend infuus. Indien Ordspiono wordt verdragen op dag 1 van kuur 2, kan de infusietijd voor alle volgende doses worden teruggebracht tot 1 uur.
- Ordspiono mag niet worden toegediend als intraveneuze push of bolus.
- Zie tabel 1 voor pre- en postmedicatie.
- Raadpleeg tabel 4, 5 en 6 voor behandelrichtlijnen voor doses die niet worden verdragen.

Nadat Ordspiono is verdund volgens de bovenstaande instructies, dient u het als volgt toe:

- Sluit de voorbereide intraveneuze infuuszak met de Ordspiono-oplossing aan op een intraveneuze slang die is vervaardigd van polyvinylchloride (pvc), met polyethyleen (PE) bekleed pvc of polyurethaan (PU). Het wordt aanbevolen om een PES-filter (polyethersulfon) van 0,2 micron of 5 micron te gebruiken.
- Vul met Ordspiono voor tot aan het uiteinde van de intraveneuze slang.
- Meng Ordspiono niet met andere geneesmiddelen en dien geen andere geneesmiddelen gelijktijdig toe via dezelfde intraveneuze lijn.
- Na voltooiing van de Ordspiono-infusie spoelt u de infuuslijn met voldoende volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat de gehele inhoud van de infuuszak wordt toegediend.

Bewaren

Ongeopende injectieflacon

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de oorspronkelijke buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Bewaren van verdunde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is als volgt aangetoond voor de verdunde Ordspiono oplossing voor infusie:

- in een koelkast (2 °C tot 8 °C) voor alle doses gedurende maximaal 24 uur;
- bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) gedurende maximaal 6 uur voor de dosis van 0,2 mg met albumine (humaan);
- bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) gedurende maximaal 12 uur voor de dosis van 0,5 mg of meer.

Gooi de verdunde oplossing voor infusie weg als de bewaartijd deze grenzen overschrijdt.

Verwijdering

Het vrijkomen van geneesmiddelen in het milieu moet tot een minimum worden beperkt.

Geneesmiddelen mogen niet via afvalwater worden afgevoerd en verwijdering via huishoudelijk afval moet worden vermeden.

De volgende punten moeten strikt worden opgevolgd met betrekking tot het gebruik en de verwijdering van spuiten en andere scherpe medische hulpmiddelen:

- Naalden en spuiten mogen nooit opnieuw worden gebruikt.
- Plaats alle gebruikte naalden en spuiten in een naaldencontainer (prikbestendige wegwerptainer).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.