

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Ordspono 2 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ordspono 80 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ordspono 320 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ordspono 2 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert enkeltdosehetteglass inneholder 2 mg odronekstamab i 1 ml ved en konsentrasjon på 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert enkeltdosehetteglass inneholder 80 mg odronekstamab i 4 ml ved en konsentrasjon på 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert enkeltdosehetteglass inneholder 320 mg odronekstamab i 16 ml ved en konsentrasjon på 20 mg/ml.

Odronekstamab er et rekombinant humant immunglobulin (Ig)G4-basert bispesifikt antistoff som binder seg til CD20 og CD3. Odronekstamab produseres ved rekombinant DNA-teknologi i cellesuspensjonskulturer fra kinesisk hamsterovarie (CHO).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til lett opaliserende, fargeløs til svak gul oppløsning med en pH på 5,8 og osmolalitetområde på 276–414 mmol/kg for 2 mg/ml (2 mg), og et område på 291–437 mmol/kg for 20 mg/ml (80 mg og 320 mg)

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ordspono som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær follikulær lymfom (r/r FL) etter to eller flere linjer med systemisk terapi.

Ordspono som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med tilbakefall eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (r/r DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ordspono må kun administreres under tilsyn av et helsepersonell med erfaring i diagnostisering og behandling av kreftpasienter og som har tilgang til passende medisinsk støtte for å håndtere alvorlige reaksjoner forbundet med cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) (se avsnitt 4.4). Minst 1 dose tocilizumab for bruk i tilfelle CRS bør være tilgjengelig før Ordspono-administrasjon for syklus 1. Tilgang til en tilleggsdose tocilizumab innen 8 timer etter bruk av forrige tocilizumabdose skal være tilgjengelig.

Dosering

Profylakse, premedisinerings og post-medisinerings for behandling av pasienter med r/r FL eller r/r DLBCL

Ordspono skal administreres til godt hydrerte pasienter.

Premedikasjoner må administreres for hver dose i syklus 1 og syklus 2, dag 1 og 8 og post-medisinerings for syklus 1, dag 3, 10 og 17, og syklus 2, dag 2 som beskrevet i tabell 1 for å redusere risikoen for cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) eller infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) (se pkt. 4.4). Premedikasjoner kan fortsettes utover syklus 2, dag 8 til dosen tolereres uten å oppleve CRS eller IRR. I tillegg anbefales profylakse for å redusere risikoen for infeksjon (se pkt. 4.4), tumorlysesyndrom (TLS) og kortikosteroid-induserte gastrointestinale (GI) bivirkninger.

Tabell 1: Premedikasjoner og post-medikasjoner for pasienter med r/r FL eller r/r DLBCL

Behandlingssyklus og dag	Medikasjon	Dose	Administrasjon i forhold til Ordspono-infusjon
Syklus 1: Dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16	Kortikosteroid	Deksametason 10 mg oral eller tilsvarende Utelates på dag 2, 9 og 16 hvis infusjoner gis på påfølgende dager.	12 til 24 timer før infusjon
	Kortikosteroid	Deksametason 20 mg intravenøst	1 til 3 timer før infusjon
	Antihistamin	Difenhydraminhydroklorid 25 mg oralt eller intravenøst eller tilsvarende antihistamin	30 til 60 minutter før infusjon
	Antipyretisk	Paracetamol 650 mg til 1 000 mg oralt	30 til 60 minutter før infusjon
Syklus 1: Dag 3, 10 og 17	Kortikosteroid	Deksametason 10 mg oral eller tilsvarende	24 timer etter infusjon
Syklus 2: Dag 1	Kortikosteroid	Deksametason 10 mg oral eller tilsvarende	12 til 24 timer før infusjon
	Kortikosteroid	Deksametason 20 mg intravenøst	1 til 3 timer før infusjon
	Antihistamin	Difenhydraminhydroklorid 25 mg oralt eller intravenøst eller tilsvarende antihistamin	30 til 60 minutter før infusjon
	Antipyretisk	Paracetamol 650 mg til 1 000 mg oralt	30 til 60 minutter før infusjon
Syklus 2: Dag 2	Kortikosteroid	Deksametason 10 mg oral eller tilsvarende	24 timer etter infusjon
Syklus 2: Dag 8	Kortikosteroid	Deksametason 10 mg* intravenøst	1 til 3 timer før infusjon
	Antihistamin	Difenhydraminhydroklorid 25 mg oralt eller intravenøst eller tilsvarende antihistamin	30 til 60 minutter før infusjon
	Antipyretisk	Paracetamol 650 mg til 1 000 mg oralt	30 til 60 minutter før infusjon

* Hvis CRS eller IRR oppstår med syklus 2 dag 1-dosen, administrer deksametason 20 mg intravenøst for neste dose til dosen tolereres uten å oppleve CRS eller IRR.

Anbefalt dose

Den anbefalte dosen for Ordspono er presentert i tabell 2. For syklus 1 til 4 er en behandlingssyklus 21 dager. Hver dose skal kun administreres hvis den forrige dosen tolereres. For doser som ikke tolereres, se tabell 4, 5 og 6.

Ordspono skal administreres inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Tabell 2: Anbefalt dose

		r/r FL	r/r DLBCL	
Behandlingsdag		Dose med Ordspono		Varighet av infusjon
Syklus 1 ^a (opptrappingsdosering)	Dag 1	0,2 mg		Administer Ordspono som en 4-timers infusjon.
	Dag 2	0,5 mg		
	Dag 8	2 mg		
	Dag 9	2 mg		
	Dag 15	10 mg		
	Dag 16	10 mg		
Syklus 2 til 4 ^a	Dag 1	80 mg	160 mg	Administerer Ordspono som en 4-timers infusjon på syklus 2, dag 1. Hvis det tolereres, for alle påfølgende doser som starter på syklus 2, dag 8, kan infusjonstiden reduseres til 1 time.
	Dag 8	80 mg	160 mg	
	Dag 15	80 mg	160 mg	
Vedlikehold (Hver 2. uke)	Begynn 1 uke etter slutten på syklus 4.	160 mg	320 mg	Administerer Ordspono som en 1-times infusjon hver 2. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Vedlikehold (Hver 4. uke)	Hvis en pasient er i fullstendig respons (CR) i 9 måneder, administrer Ordspono-vedlikeholdsdose hver 4. uke.	160 mg	320 mg	Administerer Ordspono som en 1-times infusjon hver 4. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
r/r FL=tilbakefalt eller refraktært follikulært lymfom; r/r DLBCL=tilbakefalt eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom				
^a For syklus 1 til 4 er en behandlingssyklus 21 dager.				

Anbefalinger for omstart av behandling med Ordspono etter en doseforsinkelse hos pasienter med r/r FL eller r/r DLBCL

Tabell 3 gir anbefalinger for omstart av behandling etter en doseforsinkelse. For anbefalinger om omstart av behandling etter doseforsinkelser på grunn av CRS, se tabell 4, eller se tabell 6 dersom de skyldes IRR eller TLS.

Tabell 3: Anbefalinger for omstart av behandling med Ordspono etter en doseforsinkelse

Syklus	Dag	Siste administrerte dose	Tid siden siste administrerte dose	Tiltak for neste dose
1	1	0,2 mg	Mer enn 3 dager	Omstart fra 0,2 mg (syklus 1, dag 1)
	2	0,5 mg	Mindre enn 2 uker	Administrer neste planlagte dose ^a
			2 uker eller lenger	Omstart fra 0,2 mg (syklus 1, dag 1)
	8 og 9	2 mg	Mindre enn 3 uker	Administrer neste planlagte dose ^a
			3 til 4 uker	Administrer 2 mg (syklus 1, dag 9), og gjenoppta deretter den planlagte behandlingsplanen.
			Mer enn 4 uker	Omstart fra 0,2 mg (syklus 1, dag 1)
	15 og 16	10 mg	Mindre enn 3 uker	Administrer neste planlagte dose ^a
			3 til 5 uker	Administrer 10 mg (syklus 1, dag 16), og gjenoppta deretter den planlagte behandlingsplanen.
			Mer enn 5 uker	Omstart fra 0,2 mg (syklus 1, dag 1)
2 til 4	1, 8, 15	• r/r FL: 80 mg • r/r DLBCL: 160 mg	Mindre enn 7 uker	Administrer neste planlagte dose ^a
			7 til 10 uker	Administrer 10 mg (syklus 1, dag 16), deretter gjenopptar du den planlagte behandlingsplanen.
			Mer enn 10 uker	Omstart fra 0,2 mg (syklus 1, dag 1)
Vedlikehold	Hver 2. uke ELLER Hver 4. uke etter CR opprettholdt i 9 måneder	• r/r FL: 160 mg • r/r DLBCL: 320 mg	Mindre enn 7 uker	Administrer neste planlagte dose ^a
			7 til 10 uker	Administrer 10 mg (syklus 1, dag 16), deretter gjenopptar du den planlagte behandlingsplanen.
			Mer enn 10 uker	Omstart fra 0,2 mg (syklus 1, dag 1)

MERK: Administrer premedikasjoner og post-medikasjoner i henhold til tabell 1.
r/r FL=tilbakefalt eller refraktært follikulært lymfom; r/r DLBCL=tilbakefalt eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom

^a I henhold til tabell 2, gjenoppta behandlingsplanen uten å hoppe over doser.

Behandling av bivirkninger ved behandling av pasienter med r/r FL eller r/r DLBCL

Cytokinfrigjøringssyndrom

CRS skal identifiseres basert på klinisk presentasjon (se pkt. 4.4). Andre årsaker til feber, hypoksi og hypotensjon bør evalueres og behandles. Hvis CRS mistenkes, seponer infusjon med Ordspono til CRS er løst. CRS skal håndteres i henhold til anbefalingene i tabell 4. Støttende behandling for CRS skal administreres, som kan inkludere intensivbehandling for alvorlig eller livstruende CRS.

Hvis CRS grad 1, 2 eller 3 forekommer, skal premedikasjoner administreres før neste dose av Ordspono, og pasienten skal overvåkes oftere. Se tabell 1 for ytterligere informasjon om premedikasjoner.

Tabell 4: Anbefalinger for behandling av cytokinfrigjøringssyndrom

Grad ^a	Presenterende symptomer	Handlinger
Grad 1	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$	• Seponer infusjon med Ordspono. • Administrer i henhold til gjeldende praksisretningslinjer. I tilfeller med fremskreden alder, komorbiditeter, feber refraktær mot antipyretika, vurder deksametason^b og/eller tocilizumab^c. • Fortsett når kliniske symptomer på CRS forsvinner.^d
Grad 2	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ med: Hypotensjon krever ikke vasopressorer og/eller hypoksi som krever oksygen ^e med lav flyt gjennom nese-kanyle eller gjennomblåsning	• Seponer infusjon med Ordspono og administrer deksametason^b og/eller tocilizumab^c. • Fortsett når kliniske symptomer på CRS forsvinner.^d • For neste dose av Ordspono, må du overvåke oftere og vurdere sykehusinnleggelsen. • For residiverende CRS grad 2, administrer per grad 3 CRS.
Grad 3	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ med: Hypotensjon som krever en vasopressor (med eller uten vasopressin) og/eller hypoksi som krever oksygen ^e med høy flyt gjennom nese-kanyle, ansiktsmaske, ikke-reventilerende maske eller Venturi-maske.	• Seponer infusjon med Ordspono, administrer deksametason^f og/eller tocilizumab^c, og gi støttende behandling, som kan inkludere intensivpleie. • Når kliniske symptomer på CRS forsvinner, skal neste dose av Ordspono være minst 5 dager etter den forrige dosen som følger: • Sykehusinnleggelse for neste dose av Ordspono. • For CRS som oppstår ved syklus 1, dag 1 eller syklus 1, dag 2, bør dosene på henholdsvis 0,2 mg eller 0,5 mg av Ordspono gjentas. • For CRS som forekommer ved syklus 1, dag 8 eller senere, reduser til 50 % av den siste dosen som ble mottatt. • Hvis ingen ny hendelse, fullfør opptrappingsdoseringen (hvis aktuelt) og fortsett administrasjonen i henhold til tabell 2. • Hvis CRS forekommer igjen, håndter i henhold til veiledning i denne tabellen. Hvis CRS er refraktær til deksametason og tocilizumab: • Overvei alternativ anti-cytokin-behandling og/eller alternativ immunosuppressant behandling.
Grad 4	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ med: Hypotensjon som krever flere vasopressorer (unntatt vasopressin) og/eller hypoksi som krever oksygen ved positivt trykk (f.eks.	• Avbryt Ordspono permanent. • Administrer CRS ved å administrere deksametason^f og/eller tocilizumab^c og gi støttende behandling, som kan inkludere intensivbehandling. Hvis CRS er refraktær til deksametason og tocilizumab: • Overvei alternativ anti-cytokin-behandling og/eller

Grad ^a	Presenterende symptomer	Handlinger
	CPAP, BiPAP, intubasjon og mekanisk ventilasjon).	alternativ immunosuppressant behandling.
^a	Basert på American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) for enighet om gradering av CRS (Lee et al., 2019).	
^b	Deksametason skal administreres med 10-20 mg per dag intravenøst (eller tilsvarende).	
^c	Tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (ikke overgå 800 mg per dose) etter behov for CRS-behandling.	
^d	Hvis det er en doseforsinkelse, se tabell 3 for informasjon om omstart av Ordspono etter doseforsinkelser.	
^e	Oksygen med lav flow definert som oksygen tilført ved <6 l/minutt: oksygen med høy flow som tilført ved ≥6 l/minutt.	
^f	Deksametason skal administreres ved 10-20 mg intravenøst hver 6 time.	

Nevrologisk toksisitet

Ved det første tegn på nevrologisk toksisitet, inkludert ICANS, overvei nevrologisk evaluering, og utelukk andre årsaker til nevrologiske symptomer. Gi støttende behandling som kan inkludere intensiv pleie.

Tabell 5 gir anbefalinger for håndtering av ICANS. Tabell 6 inkluderer anbefalinger for håndtering av nevrologisk toksisitet, unntatt ICANS, i tillegg til andre bivirkninger.

Tabell 5: Anbefalinger for håndtering av ICANS

Grad ^{a,b}	Presenterende symptomer ^b	Tiltak
Grad 1	ICE-score ^c 7–9 eller nedsatt bevissthet: våkner spontant	Vent med Ordspono til opphør av ICANS.^d - Støttende pleie: - Overvåk nevrologiske symptomer. - Vurder nevrologikonsultasjon og avbildning hvis klinisk indisert. - Vurder anfallsprofylakse med ikke-sederende anfallsmedisiner (slik som levetiracetam). - Vurder deksametason. Behandle også med tocilizumab ved samtidig CRS.^e
Grad 2	ICE-score ^c 3–6 eller nedsatt bevissthet: våkner ved tale	Vent med Ordspono til opphør av ICANS.^d - Støttende pleie i henhold til grad 1. 1 dose med deksametason 10 mg intravenøst, og vurder på nytt. Gjenta hver 6. til 12. time etter behov til opphør eller baseline. Behandle også med tocilizumab ved samtidig CRS.^e
Grad 3	ICE-score ^c 0–2 eller nedsatt bevissthet: våkner kun ved taktil stimulus eller anfall, enten: - et klinisk anfall, fokalt eller generalisert, som opphører raskt eller - ikke-konvulsive anfall på elektroencefalogram (EEG), som opphører ved intervensjon	Seponer Ordspono permanent. - Støttende pleie i henhold til grad 1. - Deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time, eller metylprednisolon 1 mg/kg intravenøst hver 12. time.^{f, g} Behandle også med tocilizumab ved samtidig CRS.^e

	eller forhøyet intrakranielt trykk (ICP): fokalt/lokalt ødem ved nevroavbildning	
Grad 4	ICE-score^c 0 eller nedsatt bevissthet, enten: - pasienten kan ikke vekkes eller krever kraftige eller repetitive taktile stimuli for å våkne, eller stupor eller koma eller anfall, enten: - livstruende langvarig anfall (> 5 minutter), eller - repetitive kliniske eller elektriske anfall uten retur til baseline innimellom eller motoriske funn: - dyp fokal motorisk svakhet, slik som hemiparese eller paraparese eller forhøyet intrakranielt trykk (ICP) / hjerneødem, med tegn/symptomer som: - diffust hjerneødem ved nevroavbildning, eller - decerebrert eller dekortikert rigiditet eller - parese av kranienerve VI, eller - papilleødem, eller - Cushings triade	Seponer Ordspono permanent. - Vurder intensivpleie hvis klinisk indisert, vurder mekanisk respirasjon for luftveisbeskyttelse. - Støttende pleie i henhold til grad 1. - Høy dose av kortikosteroider.^{f, g} - Følg standard behandlingstiltak for å kontrollere ICP ved forhøyet intrakranielt trykk (ICP) / hjerneødem; vurder nevrokirurgikonsultasjon. Behandle også med tocilizumab ved samtidig CRS.^e
^a ICANS-grad i henhold til ASTCT-konsensus om ICANS-gradering. ^b ICANS-grad avgjøres av den alvorligste hendelsen (ICE-score, bevissthetsnivå, anfall, motoriske funn, forhøyet ICP / hjerneødem) som ikke kan tilskrives noen annen årsak. ^c Hvis pasienten kan vekkes og kan gjennomføre ICE-vurdering, skal følgende vurderes: orientering (orientert til år, måned, by, sykehus = 4 poeng); navngivning (navngi tre gjenstander, f.eks. pek mot klokke, penn, knapp = 3 poeng); følging av kommandoer (f.eks. «vis meg to fingre» eller «lukk øynene og stikk ut tungen» = 1 poeng); skriving (kan skrive en vanlig setning = 1 poeng); og oppmerksomhet (tell baklengs fra 100 ti ganger = 1 poeng). Hvis pasienten ikke kan vekkes og ikke kan gjennomføre ICE-vurdering (ICANS grad 4) = 0 poeng. ^d Ved doseforsinkelser, se tabell 3 for informasjon om omstart av Ordspono etter doseforsinkelser. ^e Tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (ikke overskrid 800 mg/dose). ^f Sopprofylakse anbefales for pasienter som får kortikosteroider for behandling av CRS og/eller nevrologisk toksisitet, hvis klinisk indisert. ^g For eksempel metylprednisolon 1000 mg/dag intravenøst i 3 dager, etterfulgt av rask seponering.		

Andre bivirkninger

Tabell 6: Doseendringer for andre bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Ordspono doseendringer
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 2	Avbryt og håndter på riktig måte. Fortsett med 50 % infusjonshastighet og øk etter toleranse.
	Grad 3	Avbryt og håndter i henhold til standard klinisk praksis. Etter avslutning av hendelsen, vent 24 timer og gjenta dosen (reduser med 50 % for doser ≥ 2 mg).
	Grad 4	Avbrytes permanent.
Infeksjoner	Grad 1 til 4	Seponer Ordspono hos pasienter med aktiv

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Ordspono doseendringer
		infeksjon til infeksjonen forsvinner. ^a For grad 4, vurder permanent seponering av Ordspono. ^a
Neurologisk toksisitet unntatt ICANS	Grad 2 ^b og 3	Vent med Ordspono til symptomer på neurologisk toksisitet lindres til grad 1 eller baseline. Gi støttende behandling, og vurder neurologisk evaluering.
	Grad 4	Seponer Ordspono permanent.
Tumorlysesyndrom	Grad 3 og 4	Vent med Ordspono, og behandle i henhold til standard klinisk praksis. Etter fullstendig opphør: - For doser $\leq 0,5$ mg, start på nytt fra 0,2 mg (syklus 1, dag 1). Ved fravær av residiv, fortsett med doseringsplanen i henhold til tabell 2. - For doser ≥ 2 mg, start med 50 % av den siste mottatte dosen. Ved fravær av residiv, fortsett med doseringsplanen i henhold til tabell 2 uten å hoppe over doser. - Ved residiv av TLS, behandle i henhold til rettledningen i denne tabellen. La det gå minst 2 dager mellom etterfølgende doser til slutten av syklus 1.
Neutropeni	Absolutt nøytrofilitall mindre enn $0,5 \times 10^9/l$	Seponer Ordspono til absolutt nøytrofilitall er $0,5 \times 10^9/l$ eller høyere. ^a
Trombocytopeni	Blodplatetall mindre enn $50 \times 10^9/l$	Seponer Ordspono til blodplatetallet er $50 \times 10^9/l$ eller høyere. ^a
Andre bivirkninger	Annen grad 3 bivirkning	Seponer Ordspono til fullstendig resolusjon, resolusjon til grad 1 eller baseline og fortsett deretter dosering. ^a
	Annen grad 4 bivirkning	Avbrytes permanent. Pasienter med forbigående grad 4 laboratorieabnormaliteter kan gjenoppta behandlingen ^a ved resolusjon til grad 1 eller baseline.
Bivirkninger ble gradert basert på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Versjon 4.03 i Studie 1333 og versjon 5.0 i Studie 1625.		

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Ordspono doseendringer
^a Hvis det er en doseforsinkelse, se tabell 3 for anbefalinger om omstart av Ordspono etter doseforsinkelser. ^b Typen neurologisk toksisitet skal vurderes før det tas en avgjørelse om å vente med Ordspono.		

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering anbefales for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering anbefales for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales for pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Ordspono har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin >3 til 10 x ULN og enhver AST). Ingen doseanbefalinger kan gis for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Ordspono hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ordspono er kun til intravenøs bruk etter fortynning.

- Den første Ordspono-syklusen administreres som en 4-timers infusjon. Hvis Ordspono tolereres på syklus 2, dag 1, kan infusjonstiden reduseres til 1 time for alle påfølgende doser. Se tabell 2.
- Ordspono skal administreres som en intravenøs infusjon gjennom en dedikert infusjonsslange.
- Ordspono må ikke administreres med intravenøs push-teknikk eller som bolusinjeksjon.
- Se tabell 1 for premedikasjoner og post-medikasjoner.
- For doser som ikke tolereres, se tabell 4, 5 og 6 for behandlingsveiledning.

Ordspono må fortynnes ved bruk av aseptisk teknikk.

For instruksjoner om fortynning av Ordspono før administrering, se pkt. 6.6. Kompatible materialer for slange er også beskrevet i pkt. 6.6. Det anbefales å bruke et 0,2-mikron eller 5-mikron polyetersulfon (PES)-filter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres. Hvis en albumin (humant)-løsning brukes i tilfeller som foreslått under pkt. 6.6, skal navnet og batchnummeret registreres tydelig for å sikre full sporbarhet.

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) og infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

Ordspono kan forårsake cytokinfrigjøringsyndrom (CRS), som kan være alvorlig eller livstruende (se pkt. 4.8).

Kliniske tegn og symptomer på CRS inkluderte, men var ikke begrenset til, feber, hypotensjon, hypoksi, takykardi, frysninger, dyspné og hodepine. CRS-hendelser forekom hovedsakelig i syklus 1. Forbigående økning av leverenzymmer har blitt observert hos pasienter som opplever CRS. Se pkt. 4.2 og 4.8 for CRS-overvåking og håndteringsretningslinjer.

Behandling i henhold til doseringsplanen for opptrappingen skal bli igangsatt, premedikasjoner skal administreres for å redusere risikoen for CRS og pasientene skal overvåkes deretter for potensiell CRS etter Ordspono. Doseringsplanen og premedisinering ble etablert for å redusere risikoen for CRS og bør følges (se pkt. 4.2).

Overvåking og håndtering av CRS

Pasienter skal overvåkes med henblikk på tegn og symptomer på CRS under og etter administrasjon av Ordspono for umiddelbar behandling, og skal forbli i nærheten av en kvalifisert helseinstitusjon i minst 24 timer etter administrasjon av hver dose i Ordspono-opptrappingsdoseringsregimet og etter den første fulle dosen. Ved første tegn på CRS, skal pasienter umiddelbart evalueres for sykehusinnleggelse, håndtert i henhold til veiledningen gitt i tabell 4, og støttende behandling skal administreres; hold tilbake eller permanent seponer Ordspono basert på alvorlighetsgrad. Pasienter skal bli rådet til å oppsøke lege umiddelbart hvis tegn eller symptomer på CRS oppstår når som helst.

Pasienter som opplever CRS (eller andre bivirkninger som svekker bevisstheten) bør evalueres og rådes til å ikke kjøre bil og avstå fra å bruke tunge eller potensielt farlige maskiner inntil de er klarert (se pkt. 4.7).

Noen manifestasjoner av infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) kan være klinisk umulig å skille fra manifestasjoner av CRS. For IRR, tilbakehold, reduser infusjonshastigheten eller seponer Ordspono permanent basert på alvorlighetsgraden av reaksjonen (se pkt. 4.2).

Alvorlige infeksjoner

Ordspono kan forårsake alvorlige eller dødelige infeksjoner (se pkt. 4.8).

Overvåking og håndtering av alvorlige infeksjoner

Pasienter skal overvåkes før og under behandling med Ordspono av mulig bakteriell, fungal og nye eller reaktiverede virusinfeksjoner som oppstår og behandles på riktig måte. Ordspono skal ikke administreres ved aktiv infeksjon. Det må utvises forsiktighet ved vurdering av bruk av Ordspono hos pasienter med en historie med tilbakevendende eller kroniske infeksjoner. Administrer profylaktiske antimikrobielle midler etter behov.

Profylaktisk behandling for *Pneumocystis jirovecii* lungebetennelse (PJP) anbefales for alle pasienter. Profylaktisk behandling anbefales for pasienter med en historie med herpesvirusinfeksjoner og cytomegalovirusinfeksjoner (CMV). Antiviral behandling anbefales for pasienter med positivt hepatitt B overflateantigen, hepatitt B kjerneantistoff og/eller målbar virusmengde. Intravenøst immunglobulin (IVIG) skal vurderes i henhold til retningslinjene.

Febril nevtropeni er blitt rapportert under behandling med Ordspono. I tilfelle av febril nevtropeni, skal pasienter evalueres for infeksjon og behandles med antibiotika, væske og annen støttende pleie, i henhold til lokale retningslinjer.

Hold tilbake Ordspono eller overvei permanent seponering av Ordspono basert på alvorlighetsgrad (se pkt. 4.2).

Nevrologisk toksisitet

Nevrologisk toksisitet, slik som immun effektor celle-assosiert nevrotoksisitetsyndrom (ICANS), afasi og encefalopati, som kan være alvorlig, skjedde etter behandling med Ordspono.

Overvåking og håndtering av nevrologiske toksisiteter

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på nevrologisk toksisitet, evalueres og gis støttende pleie; tilbakehold eller permanent seponer Ordspono basert på alvorlighetsgrad (se pkt. 4.2).

Pasienter skal bli rådet til å søke medisinsk hjelp skulle tegn eller symptomer på nevrologisk toksisitet forekomme.

Tumorlyse-syndrom (TLS)

TLS har blitt rapportert hos pasienter som mottok odronekstamab (se pkt. 4.8). Pasienter med høy tumorbyrde, raskt proliferative tumorer eller nyredysfunksjon har større risiko for tumorlyse-syndrom. Pasienter med økt risiko for TLS skal ha tilstrekkelig hydrering og profylaktiske anti-hyperuriuemi (allopurinol eller rasburicase) før administrasjon av odronekstamab.

Overvåking og håndtering av TLS

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på TLS, inkludert blodkjemier, og eventuelle abnormaliteter skal straks behandles.

Pneumonitt / interstitiell lungesykdom (ILD)

Pneumonitt/ILD, som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert hos pasienter som får odronekstamab, og skal tas med i betraktning ved respirasjonssymptomer uten noen kausativt patogen.

Pasientkort

Pasientkortet beskriver de vanlige tegn og symptomer på CRS og nevrologisk toksisitet, inkludert ICANS, og gir instruksjoner om når en pasient skal søke umiddelbar medisinsk hjelp. Foreskriveren må diskutere risikoene ved behandling med Ordspono med pasienten. Pasientene skal gis pasientkortet, bes om å ha det med seg til enhver tid og vise det til alle helsepersonell.

Immunisering

Levende og/eller svekkede vaksiner bør ikke gis samtidig med Ordspono. Studier har ikke blitt gjennomført på pasienter som nylig fikk levende vaksiner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Oppstart av behandling med Ordspono forårsaker en forbigående økning av cytokiner som kan undertrykke CYP450-enzymaktiviteter. Den høyeste risikoen er under syklus 1 hos pasienter som får konkomitante CYP450-substrater, spesielt de med en smal terapeutisk indeks (f.eks. warfarin, cyklosporin eller teofyllin). Ved oppstart av behandling med Ordspono hos pasienter som behandles med CYP450-substrater med en smal terapeutisk indeks, bør terapeutisk overvåking vurderes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med Ordspono og i minst 6 måneder etter siste dose.

Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data på bruk av Ordspono hos gravide kvinner. Ingen reproduktive eller utviklingsmessige toksisitetsstudier hos dyr har blitt utført med odronekstamab. Humant immunglobulin G (IgG) er kjent for å krysse morkaken. Derfor har odronekstamab potensialet til å overføres fra moren til fosteret som utvikler seg. Basert på virkningsmekanismen kan odronekstamab forårsake skade på fosteret, inkludert B-cellelymfocytopeni, når det administreres til en gravid kvinne (se pkt. 5.1). Ordspono anbefales ikke under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ingen informasjon om tilstedeværelsen av odronekstamab i morsmelk, effekten på spedbarnet som ammes, eller effekten på melkeproduksjonen. Det er kjent at humant IgG kan utskilles i morsmelk. Kvinner bør rådes til å ikke amme under behandling med Ordspono og i minst 6 måneder etter siste dose på grunn av den potensielle risikoen for alvorlige bivirkninger hos barnet som ammes.

Fertilitet

Det foreligger ingen data fra mennesker om effekten av odronekstamab på fertilitet. Dyrestudier indikerer ikke skadelige effekter på mannlige eller kvinnelige reproduksjonsorganer eller fertilitetsparametere (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ordspono har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever CRS (eller andre bivirkninger som svekker bevisstheten) bør evalueres og rådes til å ikke kjøre bil og avstå fra å bruke tunge eller potensielt farlige maskiner inntil de er klarert.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De mest vanlige bivirkningene var cytokinfrigjøringsyndrom (54 %), nøytropeni (41 %), pyreksi (39 %), anemi (38 %), trombocytopeni (27 %), diaré (24 %), og COVID-19 (22 %).

De mest vanlige alvorlige (NCI CTCAE grad ≥ 3) bivirkninger var nøytropeni (34 %), anemi (19 %), trombocytopeni (13 %), lymfopeni (12 %), lungebetennelse (10 %), leukopeni (9 %), COVID-19 (8 %), hypokalemi (6 %) og hyperglykemi (5 %).

De mest vanlige alvorlige bivirkningene var cytokinfrigjøringsyndrom (14 %), lungebetennelse (9 %), COVID-19 (9 %) og pyreksi (6 %).

Frekvensen av infusjonsavbrudd av Ordspono på grunn av en bivirkning var 16 %.

Frekvensen av behandlingsseponering på grunn av en bivirkning var 14 %. Den mest vanlige bivirkningen som førte til seponering var COVID-19 (2,4 %), lungebetennelse (1,3 %) og encefalopati (0,8 %).

Liste over bivirkninger

Med mindre annet er oppgitt, er frekvensen av bivirkningene basert på frekvenser av alle årsaker identifisert i en samlet sikkerhetspopulasjon på 372 pasienter som mottok odronekstamab som enkeltmiddel i to åpne, multisenterstudier (Studie 1333 og studie 1625), inkludert 153 pasienter med r/r FL og 219 pasienter med r/r DLBCL. Median eksponering for odronekstamab var 20,4 uker (område: 0,4 til 195,7 uker) (se pkt. 5.1).

To forskjellige opptrappingsregimer ble brukt under utvikling. Opptrappingsregimet ble modifisert for å redusere risikoen for CRS etter at 175 pasienter (74 med r/r FL og 101 med r/r DLBCL) ble inkludert. Data for CRS og IRR er rapportert hos 197 pasienter (79 med r/r FL og 118 med r/r DLBCL) som mottok det anbefalte doseringsregimet for opptrapping.

Bivirkningene er oppført nedenfor i tabell 7 etter MedDRA-systemorganklasse (SOC) og frekvenskategorier. Frekvenskategorier er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkninger vist i reduserende frekvensrekkefølge av SOC og foretrukket term.

Tabell 7: Bivirkninger hos pasienter behandlet med Ordspono

Systemorganklasse foretrukket begrep	Alle grader	Grad 3 eller 4
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
COVID-19-infeksjon ^a	Svært vanlig	Vanlig
Lungebetennelse ^b	Svært vanlig	Svært vanlig
Cytomegalovirusinfeksjon ^c	Svært vanlig	Vanlig
Øvre luftveisinfeksjon ^d	Svært vanlig	Mindre vanlige
Urinveisinfeksjon	Svært vanlig	Vanlig
Herpesvirusinfeksjon ^e	Svært vanlig	Vanlig
Luftveisinfeksjon ^f	Vanlig	Vanlig
Fungal infeksjon ^g	Vanlig	Mindre vanlige
Sinusitt	Vanlig	Mindre vanlige
Sepsis ^h	Vanlig	Vanlig
Bakteremi	Vanlig	Vanlig
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Anemi	Svært vanlig	Svært vanlig
Neutropeni	Svært vanlig	Svært vanlig
Trombocytopeni	Svært vanlig	Svært vanlig
Leukopeni	Svært vanlig	Vanlig
Lymfopeni	Svært vanlig	Svært vanlig
Febril nøytropeni	Vanlig	Vanlig
Forstyrrelser i immunsystemet		
Cytokinfrigjøringsyndrom ⁱ	Svært vanlig	Vanlig
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Hypokalemi	Svært vanlig	Vanlig
Redusert matlyst	Svært vanlig	Mindre vanlige
Hyperglykemi	Svært vanlig	Vanlig
Hyponatremi	Svært vanlig	Vanlig
Hypofosfatem	Svært vanlig	Vanlig
Hypomagnesemi	Vanlig	Ikke rapportert
Hypoalbuminemi	Vanlig	Mindre vanlige
Tumorlysesyndrom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser		
Søvnløshet	Svært vanlig	Mindre vanlige
Mentale statusendringer ^j	Vanlig	Vanlig
Nevrologiske sykdommer		
Hodepine	Svært vanlig	Mindre vanlige
Neuropati perifer	Vanlig	Mindre vanlige

Afasi ^k	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Nevrotoksisitet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom ^l	Mindre vanlige	Ikke rapportert
Hjertesykdommer		
Takykardi	Vanlig	Vanlig
Karsykdommer		
Hypotensjon	Svært vanlig	Vanlig
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Hoste	Svært vanlig	Ikke rapportert
Dyspné	Svært vanlig	Mindre vanlige
Intestinell lungesykdom	Vanlig	Vanlig
Gastrointestinale sykdommer		
Diaré	Svært vanlig	Vanlig
Kvalme	Svært vanlig	Mindre vanlige
Abdominal smerte ^m	Svært vanlig	Vanlig
Forstoppelse	Svært vanlig	Ikke rapportert
Oppkast	Svært vanlig	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer		
Utslett ⁿ	Svært vanlig	Vanlig
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Muskelskjelettsmerte	Svært vanlig	Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Pyreksi	Svært vanlig	Vanlig
Tretthet ^o	Svært vanlig	Vanlig
Ødem ^p	Svært vanlig	Vanlig
Undersøkelser		
Alaninaminotransferase økt	Svært vanlig	Vanlig
Aspartat aminotransferase økt	Svært vanlig	Vanlig
Gamma-glutamyltransferase økt	Vanlig	Vanlig
Blodbilirubin økt	Vanlig	Vanlig
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		
Infusjonsrelaterte reaksjoner ⁱ	Svært vanlig	Vanlig
Bivirkninger ble gradert basert på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versjon 4.03 i studie 1333 og versjon 5.0 i studie 1625. CRS ble klassifisert ved hjelp av American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)-konsensuskriterier (Lee et al., 2019). ^a Inkluderer COVID-19 og COVID-19-lungebetennelse. ^b Inkluderer bakteriell, fungal og viral lungebetennelse, inkludert CMV og PJP. ^c Inkluderer CMV-infeksjoner, reaktiveringer og viremi. ^d Inkluderer nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og viral øvre luftveisinfeksjon. ^e Inkluderer herpesvirusinfeksjon og herpes zoster. ^f Inkluderer bakterielle og virale infeksjoner.		

g	Inkluderer systemiske, slimhinne- og hudsoppinfeksjoner.
h	Inkluderer bakteriell sepsis, pseudomonal sepsis, sepsis og septisk sjokk.
i	CRS- og IRR-hendelser ble rapportert etter utprøvers skjønn med rettleiding basert på tidspunkt for forekomst fra infusjonsstart. Data for disse hendelsene er rapportert hos pasienter behandlet med det anbefalte doseringsregimet for opptrapping (N=197).
j	Inkluderer mentale statusendringer, kognitiv lidelse, encefalopati, somnolens, forvirringstilstand, forstyrrelse av oppmerksomhet og desorientering.
k	Inkluderer afasi og dysartri.
l	Immun effektor celle-assosiert encefalopati (OCE)-skåring var ikke systematisk utført.
m	Inkluderer distensjon av abdomen, ubehag i abdomen, smerte i abdomen, smerte i nedre abdomen og smerte i øvre abdomen.
n	Inkluderer dermatitt, erytem, maculo-papulært utslett, kløutslett og giftige hudutbrudd.
o	Inkluderer asteni, utmattelse, ubehag og letargi.
p	Inkluderer lokalisert ødem, generalisert ødem og lungeødem.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

Hos pasienter med r/r FL behandlet med det anbefalte doseringsregimet for opptrapping, var raten for CRS 58 %, inkludert grad 1 CRS (47 %), grad 2 CRS (10 %) og grad 3 CRS (1,3 %). Tilbakevendende CRS forekom hos 32 % av pasientene med r/r FL. Hos pasienter med r/r DLBCL behandlet med det anbefalte doseringsregimet for opptrapping, var raten for CRS 52 %, inkludert grad 1 CRS (35 %), grad 2 CRS (16 %) og grad 3 CRS (0,8 %). Tilbakevendende CRS forekom hos 20 % av pasientene med r/r DLBCL.

Hos pasienter med r/r FL eller r/r DLBCL (kombinert) behandlet med det anbefalte doseringsregimet for opptrapping, opplevde 24 % CRS etter syklus 1, dag 1 eller 2, 29 % opplevde CRS etter syklus 1, dag 8 eller 9, og 26 % opplevde CRS etter syklus 1, dag 15 eller 16. Fra og med syklus 2, opplevde 22 % av pasientene CRS. Fra og med syklus 3, opplevde 4,6 % av pasientene CRS. Med fortsatt dosering av Ordspono ble forekomsten og alvorlighetsgraden av CRS redusert.

Av pasienter som opplevde CRS, hadde 96 % en innledende CRS-hendelse under opptrappingsdoseringen eller med den første 80 mg-dosen for r/r FL eller 160 mg-dose for r/r DLBCL; 3,7 % hadde sin første CRS-hendelse etter deres andre 80 mg-dose for r/r FL eller 160 mg-dose for r/r DLBCL.

Median tid til oppstart av CRS fra slutten av infusjonen på tvers av alle doser i den kombinerte gruppen av pasienter som ble behandlet med det anbefalte doseringsregimet for opptrapping var 19,8 timer (område: -3,4 timer til 9 dager). Median tid til oppstart av CRS fra slutten av infusjonen i syklus 1, dag 1 eller dag 2 var 6 timer (område: -2,4 timer til 4 dager), syklus 1, dag 8 eller dag 9 var 22 timer (område: 3,7 timer til 5 dager), og syklus 1, dag 15 eller dag 16 var 22 timer (område: -3,4 timer til 9 dager). Forbigående forhøyede leverenzymmer (ALT eller AST >3 x ULN) var samtidig med CRS hos 6,5 % av pasientene med CRS. En pasient (0,5 %) seponert på grunn av CRS.

99 % av CRS-hendelser løst, og median varighet av CRS var 2 dager (område: 1 til 10 dager).

24 % av pasientene som ble behandlet med det anbefalte doseringsregimet for opptrapping fikk tocilizumab, 26 % fikk kortikosteroider og 13 % mottok både tocilizumab og kortikosteroider for å behandle CRS.

Sykehusinnleggelser på grunn av CRS hos pasienter som ble behandlet med det anbefalte doseringsregimet som forekom hos 14 % av pasientene, og median varighet var 2,0 dager (område 1,0 til 9,0 dager).

Alvorlige infeksjoner

Blant 153 pasienter med r/r FL som fikk Ordspono, forekom alvorlige infeksjoner hos 44 %, med grad 3-infeksjoner hos 27 % og grad 4-infeksjoner hos 2,6 % av pasientene. Infeksjoner som var dødelige innen 90 dager etter siste dose forekom hos 8 % (13/153) av pasientene, og av disse infeksjonene var 62 % (8/13) på grunn av COVID-19-infeksjon. De vanligste grad 3 eller større alvorlige infeksjoner var COVID-19 (9 %), lungebetennelse (8 %), COVID-19-lungebetennelse (7 %), cytomegalovirusinfeksjon (3,3 %), urinveisinfeksjon (2,6 %), sepsis (2,6 %) og cytomegalovirusinfeksjon reaktivering (2,0 %).

Blant 219 pasienter med r/r DLBCL som fikk Ordspono, forekom alvorlige infeksjoner hos 33 %, med grad 3-infeksjoner hos 20 % og grad 4-infeksjoner hos 0,9 % av pasientene. Infeksjoner som var dødelige innen 90 dager etter siste dose forekom hos 9 % (19/219) av pasientene, og av disse infeksjonene var 42 % (8/19) på grunn av COVID-19-infeksjon. De vanligste grad 3 eller større alvorlige infeksjoner var lungebetennelse (10 %), COVID-19 (6 %), *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (3,7 %), sepsis (3,2 %) og COVID-19-lungebetennelse (2,7 %).

Nevrologisk toksisitet

Blant 372 pasienter med r/r FL eller r/r DLBCL som mottok ORDSPONO, er de hyppigste nevrologiske toksisiteter av enhver grad hodepine (13 %), svimmelhet (8 %), engstelse (4,3 %) og forvirret tilstand (3,5 %) og encefalopati (3 %). Grad 3 eller 4 nevrologiske bivirkninger forekom hos 7 % av pasienter. ICANS-hendelse (grad 2) ble rapportert hos én pasient (0,3 %).

Tumorlyse-syndrom

Blant 372 pasienter med r/r FL eller r/r DLBCL som mottok ORDSPONO, ble TLS rapportert hos 0,5 % av pasienter (N=2); begge hendelser var grad 3. For disse hendelsene var start av TLS dag 2 og dag 7, og begge var løst innen 2 dager.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering, med mer en to ganger den anbefalte dosen, har blitt rapportert hos pasienter som tar Ordspono. Noen av disse pasientene opplevde symptomer i samsvar med de kjente risikoer til Ordspono (se pkt. 4.8). Ved overdosering bør pasientene overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling skal innledes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler; andre monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, ATC-kode: ennå ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Odronekstamab er et humant IgG4-based bispesifikt antistoff som binder seg til CD20, et B-celleoverflateantigen som finnes på normale og ondartede B-celler og CD3, et T-celleantigen assosiert med T-cellereseptorkomplekset. Samtidig inngrep av begge armene av odronekstamab resulterer i dannelsen av en synapse mellom T-cellen og CD20-uttrykkende celler, noe som resulterer i T-celleaktiverting og generering av polyklonal cytotoksisk T-cellerespons, som resulterer i omdirigert lysing av de målrettede cellene, inkludert maligne B-celler.

Farmakodynamiske effekter

Sirkulerende B-celletall

Etter administrering av de anbefalte dosene av odronekstamab, ble median sirkulerende B-celler redusert til udetekterbare nivåer (<1 celle/mikroliter) innen uke 4 (syklus 2, dag 1, etter den første 80 mg dosen for r/r FL eller 160 mg dose for r/r DLBCL) administrert hos pasienter som hadde detekterbare B-celler ved baseline. B-celleuttømmingen ble opprettholdt mens pasientene forble under behandling.

Cytokinkonsentrasjon

Konsentrasjoner av cytokiner (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α og IFN- γ) i serum ble målt. Forbigående økning av sirkulerende cytokiner ble observert ved dosenivåer på 0,2 mg og over. Etter administrering av det anbefalte doseringsregimet for opptrapping av odronekstamab, ble den høyeste økningen av systemiske cytokinkonsentrasjoner observert innen 24 timer etter hver intravenøs infusjon i syklus 1, vanligvis observert i de første to ukene. De forhøyede cytokinkonsentrasjonene gikk vanligvis tilbake til baseline før neste infusjon under opptrappingsperioden (syklus 1). Begrenset cytokinfrigjøring ble observert etter påfølgende doser.

Immunogenisitet

Under behandling i Studie 1625 og Studie 1333 ble anti-odronekstamab antistoffer (ADA) påvist hos 1,5 % (6/400) av pasientene. Ingen nøytraliserende antistoffer ble observert. Ingen tegn på ADA-effekt på farmakokinetikk eller sikkerhet ble observert, men data er fortsatt begrenset.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tilbakefallende eller refraktær follikulært lymfom (r/r FL)

Effekten av Ordspono ble evaluert hos 128 pasienter med r/r FL (basert på WHO-klassifisering 2017) i en åpen, multisenter, ikke-randomisert, multi-kohort studie: Studie 1625. Studien inkluderte voksne pasienter med histologisk bekreftet follikulært lymfom grad 1-3a hvis sykdom residiverte eller ble refraktær etter minst 2 tidligere linjer med systemisk behandling, inkludert et anti-CD20 antistoff og et alkyleringsmiddel. Denne studien inkluderte pasienter med tilstrekkelig benmarg og organfunksjon. Studien ekskluderte pasienter med involvering av sentralnervesystemet (CNS) eller tidligere allogen stamcelletransplantasjon.

Etter opptrappingsdosering i syklus 1 ble pasienter behandlet med Ordspono 80 mg ukentlig inntil slutten av syklus 4 etterfulgt av 160 mg annenhver uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som opprettholdt fullstendig respons (CR) i 9 måneder byttet fra vedlikeholdsdosering på 160 mg annenhver uke til 160 mg hver 4. uke.

Blant de 128 pasientene med r/r FL i studie 1625 var medianalderen 61 år (område: 22 til 84), 38 % var 65 år eller eldre, 53 % var menn, 62 % var hvite, 27 % var asiatiske, 51 % med Eastern Cooperative Oncology Group-ytelsesstatus (ECOG PS) 0 og 48 % med ECOG PS 1. Median antall tidligere behandlinger var 3 (område 2 til 13), 72 % av pasientene hadde sykdom som var refraktær overfor den siste behandlingslinjen, 74 % var refraktære overfor et anti-CD20-antistoff i en tidligere behandlingslinje, og 42 % var dobbelt refraktære (til anti-CD20-antistoff og alkylerende midler) i en hvilken som helst behandlingslinje. Fjorten prosent av pasientene hadde mottatt en tidligere PI3K-hemmer, 13 % hadde tidligere fått lenalidomid i kombinasjon med rituximab, 26 % hadde en Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)-score på 2 (mellomliggende) og 58 % hadde en FLIPI-score på 3 til 5 (høy), 14 % hadde voluminøs sykdom, 49 % hadde progresjon av sykdommen innen 24 måneder (POD24), og 30 % hadde tidligere hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

Effekt ble etablert basert på det primære effektendepunktet for objektiv responsrate (ORR) og det sekundære endepunktet for responsvarighet (DOR) som vurdert av en uavhengig sentral gjennomgangskomiteé (IRC) ved bruk av 2014 Lugano-kriterier (se tabell 8).

Tabell 8: Effekresultater hos pasienter med r/r FL i Studie 1625

Effektendepunkter	Ordspono (N = 128)
Objektiv responsrate (ORR), % (n) (95 % KI)	80 % (103) (73, 87)
Fullstendig respons (CR)-rate, % (n) (95 % KI)	73 % (94) (65, 81)
Frekvens for delvis respons (PR), % (n) (95 % KI)	7 % (9) (3,3, 13)
Responsvarighet (DOR)^a	N = 103
Pasienter med hendelse, % (n)	42 % (43)
Median, måneder (95 % KI)	23 (18, NE)
Varighet av fullstendig respons (DOCR)^b	N = 94
Pasienter med hendelse, % (n)	38 % (36)
Median, måneder (95 % KI)	25 (20, NE)
KI=konfidensintervall; K-M=Kaplan-Meier; NE=ikke evaluerbart.	
^a DOR er definert som tiden fra den første forekomsten av en dokumentert PR eller CR til pasienten opplever en hendelse (dokumentert sykdomsprogresjon eller død på grunn av hvilken som helst årsak, avhengig av hva som inntreffer først).	
^b DOCR er definert som tiden fra den første forekomsten av en dokumentert CR til pasienten opplever en hendelse (dokumentert sykdomsprogresjon eller død på grunn av hvilken som helst årsak, avhengig av hva som inntreffer først).	

Den første responsvurderingen skjedde etter 12 uker. Median tid til første respons var 2,7 måneder (område: 1,8 til 7,9 måneder), og median tid til første fullstendige respons var 2,7 måneder (område: 2,3 til 7,9 måneder).

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

Tilbakefall eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (r/r DLBCL)

Effekten av Ordspono ble evaluert hos 187 pasienter med r/r DLBCL (basert på WHO-klassifisering 2017) i to åpne, multisenter, ikke-randomiserte, multi-kohortstudier: Studie 1625 (n=127) og Studie 1333 (n=60). Begge studiene inkluderte voksne pasienter med r/r DLBCL etter minst 2 tidligere linjer med systemisk behandling, inkludert et anti-CD20 antistoff og et alkylerende middel. Studie 1333 inkluderte pasienter som progredierte etter CAR-T-behandling. Begge studiene inkluderte pasienter med tilstrekkelig benmarg og organfunksjon. Begge studiene ekskluderte pasienter med involvering av sentralnervesystemet (CNS) eller tidligere allogen stamcelletransplantasjon.

Etter opptrappingsdosering i syklus 1 ble pasienter behandlet med Ordspono 160 mg ukentlig inntil slutten av syklus 4 etterfulgt av 320 mg annenhver uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som opprettholdt CR i 9 måneder byttet fra 320 mg annenhver uke til 320 mg hver 4. uke.

Studie 1625: r/r DLBCL CAR-T behandlingsnaiv

Blant de 127 pasientene med r/r DLBCL i studie 1625 var medianalderen 67 år (område: 24 til 88), 57 % var 65 år eller eldre, 60 % var menn, 48 % var hvite, 42 % var asiatiske, 32 % med ECOG PS 0 og 68 % med ECOG PS 1. Median antall tidligere behandlinger var 2 (område: 2 til 8). Diagnosen var de novo DLBCL i 76 %, DLBCL transformert fra indolent lymfom i 19 % og Richters transformasjon i 6 %. Av disse pasientene hadde 87 % sykdom refraktære til siste behandlingslinje, 55 % hadde

primær refraktær sykdom, 91 % hadde DLBCL NOS, 9 % hadde høygradig B-celle lymfom med dobbelttreff eller trippeltreff genrearrangementer (MYC med BCL2- og/eller BCL6-omorganiseringer), 56 % hadde en International Prognostic Index (IPI) på 3 (høy-middels) til 5 (høy), 44 % hadde aktivert B-celle-lignende (ABC) DLBCL/ikke-kimsenter B-celle-lignende (ikke-GCB) DLBCL, 78 % var refraktære mot et anti-CD20-antistoff i en tidligere behandlingslinje, 65 % var dobbelt refraktære (mot anti-CD20-antistoff og alkyleringsmidler) i alle behandlingslinjer, og 17 % hadde tidligere HSCT.

Effekt ble etablert på grunnlag av det primære effektendepunktet for objektiv responsrate (ORR) og det sekundære endepunktet for varighet av respons (DOR) som vurdert av en uavhengig sentral gjennomgangskomiteé (IRC) ved bruk av Lugano-kriterier fra 2014 (se tabell 9).

Tabell 9: Effekteresultater hos pasienter med r/r DLBCL i studie 1625

Effektendepunkter	Ordspono (n = 127)
Objektiv responsrate (ORR), % (n) (95 % KI)	52 % (66) (43, 61)
Fullstendig respons (CR)-rate, % (n) (95 % KI)	31 % (40) (24, 40)
Frekvens for delvis respons (PR), % (n) (95 % KI)	20 % (26) (14, 29)
Responsvarighet (DOR)^a	N = 66
Pasienter med hendelse, % (n)	61 % (40)
Median, måneder (95 % KI)	11 (5, 25)
Varighet av fullstendig respons (DOCR)^b	N = 40
Pasienter med hendelse, % (n)	50 % (20)
Median, måneder (95 % KI)	18 (10, NE)
KI=konfidensintervall; K-M=Kaplan-Meier; NE=Ikke evaluerbart.	
^a DOR er definert som tiden fra den første forekomsten av en dokumentert PR eller CR til pasienten opplever en hendelse (dokumentert sykdomsprogresjon eller død på grunn av hvilken som helst årsak, avhengig av hva som inntreffer først).	
^b DOCR er definert som tiden fra den første forekomsten av en dokumentert CR til pasienten opplever en hendelse (dokumentert sykdomsprogresjon eller død på grunn av hvilken som helst årsak, avhengig av hva som inntreffer først).	

Den første responsvurderingen skjedde etter 12 uker. Median tid til første respons var 2,6 måneder (område: 0,8 til 6,4 måneder) og median tid til første fullstendige respons var 2,6 måneder (område: 1,4 til 8,1 måneder).

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

Studie 1333: r/r DLBCL etter CAR-T-behandling

I studie 1333, av de 60 r/r DLBCL-pasientene som hadde tilbakefall eller var refraktære overfor CAR-T-behandling var median alder 63 år (område: 27 til 82), 45 % var 65 år eller eldre, 65 % var menn, 77 % var hvite, 3,3 % var svarte, 8 % var asiatiske, 23 % med ECOG PS 0 og 77 % med ECOG PS 1. Median antall systemiske tidligere behandlinger var 3 (område: 2 til 9), og 72 % var refraktære overfor CAR-T for enhver behandlingslinje.

Effekt ble etablert basert på det primære effektendepunktet for objektiv responsrate (ORR) og det sekundære endepunktet for responsvarighet (DOR) som vurdert av en uavhengig sentral gjennomgangskomiteé (IRC) ved bruk av Lugano-kriterier fra 2014 (se tabell 10).

Tabell 10: Effektresultater hos pasienter med r/r DLBCL i studie 1333

Effektendepunkter	Ordspono (n = 60)
Objektiv responsrate (ORR), % (n) (95 % KI)	48 % (29) (35, 62)
Komplett respons (CR), % (n) (95 % KI)	32 % (19) (20, 45)
Delvis respons (PR), % (n) (95 % KI)	17 % (10) (8, 29)
Responsvarighet (DOR)^a	N = 29
Pasienter med hendelse, % (n)	38 % (11)
Median, måneder (95 % KI)	15 (3, NE)
KI=konfidensintervall; K-M=Kaplan-Meier; NE=Ikke evaluerbart. ^a DOR er definert som tiden fra den første forekomsten av en dokumentert PR eller CR til pasienten opplever en hendelse (dokumentert sykdomsprogresjon eller død på grunn av hvilken som helst årsak, avhengig av hva som inntreffer først).	

Median varighet av oppfølging for DOR var 15 måneder (95 % KI: 4,3, 16,3 måneder).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ordspono i en eller flere undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved behandling av modne B-celle maligniteter (se pkt. 4.2 for informasjon om pедиатrisk bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk (PK) av odronekstamab ble karakterisert hos pasienter med B-celle non-Hodgkin lymfom (B-NHL) over et doseområde fra 0,03 mg til 320 mg etter intravenøs infusjon. I løpet av doseringsperioden er disposisjonen av odronekstamab avhengig av konsentrasjon og tid. Ettersom dosenivåene øker med fortsatt behandling til ≥ 80 mg, blir PK-profilen til odronekstamab lineær og doseproporsjonal ved steady-state. Eksponeringsparametrene ved doser ≥ 80 mg var omtrent doseproporsjonale (se tabell 11). PK var lik på tvers av de evaluerte B-NHL-pasientpopulasjonene.

Tabell 11: Anslåtte eksponeringsparametre for anbefalt dose for odronekstamab

	C_{maks} (mg/l)^a	C_{trough} (mg/l)^a	AUC_τ (mg*dag/l)^{a,b}
Follikulært lymfom			
80 mg ukentlig (Uke 12, Syklus 4, Dag 15)	44,7 (18,4, 71,4)	28,8 (8,55, 47,9)	238 (88,1, 389)
160 mg annenhver uke (steady-state, uke 24-26)	67,9 (29,8, 105)	32,6 (6,95, 55,6)	600 (216, 954)
Diffust storcellet B-celle lymfom			
160 mg ukentlig (Uke 12, Syklus 4, Dag 15)	98,2 (49,2, 151)	66,9 (27,6, 103)	544 (254, 825)
320 mg annenhver uke (steady-state, uke 24-26)	147 (82,2, 223)	77,9 (35,2, 126)	1 380 (672, 2 090)
^a Verdiene er median og 5. og 95. persentil fra en simulering på 507 pasienter med B-NHL.			
^b AUC _τ for det angitte doseringsintervallet.			

Distribusjon

Det estimerte geometriske gjennomsnittet (CV %) av distribusjonsvolumet ved stabil tilstand (V_{dss}) av odronekstamab er 9,34 l (CV % 48,5).

Biotransformasjon

Odronekstamab forventes å metaboliseres til små peptider ved katabolske baner.

Eliminasjon

Eliminasjon av odronekstamab medieres av to parallelle prosesser, en lineær, ikke-mettbar katabolsk prosess og en ikke-lineær, mettbart målmediert bane, med høyere clearance ved lavere doser.

Etter administrering av den siste dosen av 160 mg en gang hver 2. uke ved steady-state, var tiden for å nå en lavere kvantifiseringsgrense (LLOQ, 0,00313 mg/l) 19 uker, og tiden for å nå 1 % av median C_{max} på 160 mg en gang hver 2. uke-dose var 12 uker.

Etter administrasjon av den siste dosen på 320 mg en gang hver 2. uke ved steady-state, var tiden det tok å nå LLOQ (0,00313 mg/l) 24 uker, og tiden det tok å nå 1 % av median C_{max} på 320 mg en gang hver 2. uke-dosen var 16 uker.

Spesielle populasjoner

Ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for odronekstamab ble observert basert på alder (22 til 89 år; N=507), kjønn, rase [hvit (N=316), asiatisk (N=129) eller svart (N=7)], kroppsvekt, nedsatt nyrefunksjon eller mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikkanalysen av odronekstamab viste at kreatininclearance (CrCL) ikke påvirker farmakokinetikken til odronekstamab. Ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for odronekstamab ble observert hos pasienter med normal nyrefunksjon og med mild (N=178; CrCL ≥60 til <90 ml/min), moderat (N=110; CrCL ≥30 til <60 ml/min) og alvorlig (N=4; CrCL ≥15 til <30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for odronekstamab ble observert hos pasienter med normal leverfunksjon og med mild (N=78; total bilirubin >ULN til 1,5 x ULN eller AST >ULN) og moderat (N=5; total bilirubin >1,5 til 3 x ULN og enhver AST) nedsatt leverfunksjon. Effektene av alvorlig (total bilirubin >3 til 10 x ULN og eventuell AST) nedsatt leverfunksjon på PK hos odronekstamab er ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen karsinogenisitet eller genotoksisitetsstudier har blitt utført med odronekstamab.

Ingen spesifikke studier har blitt utført for å evaluere potensielle effekter av odronekstamab på fertilitet. Ingen bivirkninger på mannlige eller kvinnelige reproduksjonsorganer og ingen effekter på sædanalyse eller menstruasjonssyklusitet ble observert i en 16 ukers toksikologisk studie med gjentatte doser på cynomolgusaper.

Ingen utviklingstoksisitetsstudier hos dyr har blitt utført med odronekstamab. Basert på virkningsmekanismen kan odronekstamab forårsake føtal B-celle lymfocytopeni som kan være skadelig for fosteret og forbigående CRS som kan være skadelig for graviditetsvedlikehold.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

L-histidin
L-histidin monohydroklorid monohydrat
Sukrose
Polysorbat 80 (E433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Fortynnet løsning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist for den fortynnede Ordspono infusjonsløsningen som følger:

- i kjøleskap (2 °C til 8 °C) for alle doser i opptil 24 timer.
- ved romtemperatur (20 °C til 25 °C) i opptil 6 timer for 0,2 mg-dosen med albumin (humant)
- ved romtemperatur (20 °C til 25 °C) i opptil 12 timer for doser på 0,5 mg eller mer.

Kast fortynnet infusjonsløsning hvis lagringstiden overskrider disse grensene.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og forhold før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn

24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et 2 ml klart hetteglass av Type I med en grå klorbutylpropp med belegg og en aluminiumforseglingshette med en mørk blå flipp-av-kork som inneholder 2 mg odronekstamab.

Pakke med ett hetteglass.

80 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et 10 ml klart hetteglass av Type I med en grå klorbutylpropp med belegg og en aluminiumforseglingshette med en lysegrønn flipp-av-kork som inneholder 80 mg odronekstamab.

Pakke med ett hetteglass.

320 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

16 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et 20 ml klart hetteglass av Type I med en grå klorbutylpropp med belegg og en aluminiumforseglingshette med en hvit flipp-av-kork som inneholder 320 mg odronekstamab.

Pakke med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle forholdsregler

Riktig aseptisk teknikk under håndtering av dette legemiddelet skal følges. Ordspono inneholder ikke konserveringsmiddel og er kun beregnet for enkeltdoser. Kast eventuell ubrukt del som er igjen i hetteglasset. Ikke rist.

Instruksjoner for fortynning

Inspiser visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ordspono er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Kast hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder partikler.

Klargjøring av 0,2 mg dose

- Klargjør albumin (humant) i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon i en 100 ml intravenøs pose [polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO)] i henhold til tabell 12 nedenfor.
 - **Merk:** Albumin (humant) er kun nødvendig for 0,2 mg-dosen for å forhindre adsorpsjon av odronekstamab til det intravenøse filteret. Når albumin (humant) brukes, se Sporbarhet i pkt. 4.4.

- Den endelige konsentrasjonen av albumin (humant) bør være 0,04 %.

Tabell 12: Eksempler på albumin (humant) konsentrasjon og volumer som kreves for 0,2 mg dose

Albumin (humant) konsentrasjon ^a	Albuminvolum (humant) for tilsetning til en 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon, infusjonspose
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml
^a Albumin (humant): bruk konsentrasjon i henhold til lokal tilgjengelighet. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, følgende styrker: 5 %, 20 % eller 25 %.	

- Bland albuminet (humant) og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon ved forsiktig inversjon. Ikke rist.
- Ta 1 hetteglass med 2 mg Ordspono.
- Trekk ut 0,1 ml fra 2 mg Ordspono-hetteglasset ved hjelp av en 1 ml sprøyte og tilsett det i den klargjorte 100 ml intravenøse posen.
- Bland fortynnet oppløsning ved å vende forsiktig. Ikke rist.

Klargjøring av 0,5 mg dose

- Ta en 50 ml intravenøs pose (PVC eller PO) som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Ta 1 hetteglass med 2 mg Ordspono.
- Trekk ut 0,25 ml fra 2 mg Ordspono-hetteglasset ved hjelp av en 1 ml sprøyte og tilsett i 50 ml intravenøs pose.
- Bland fortynnet oppløsning ved å vende forsiktig. Ikke rist.

Klargjøring av en dose på 1 mg eller over

- Ta en 50 eller 100 ml intravenøs pose (PVC eller PO) som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Ta det nødvendige antallet hetteglass og trekk opp det passende volumet av Ordspono.
 - Se tabell 13 for det spesifikke volumet for den tiltenkte dosen.
 - Se tabell 14 for det spesifikke volumet for doseendringer (se pkt. 4.2).
- Tilsett riktig volum av Ordspono i den intravenøse posen.
- Bland fortynnet oppløsning ved å vende forsiktig. Ikke rist.

Sammendragstabeller for fortynning før administrasjon

Tabell 13: Ordspiono volumer for tilsetning til infusjonsposen (standard doser)

Ordspiono dose (mg)	Mengde Ordspiono per hetteglass (mg)	Konsentrasjon av hetteglass (mg/ml)	Totalt volum av Ordspiono for å forberede dose (ml)	Albumin (humant) påkrevd	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon, infusjonspose (PO eller PVC) volum (ml)
0,2	2	2	0,1	Ja	100
0,5	2	2	0,25	Nei	50
2	2	2	1	Nei	50 eller 100
10	2	2	5	Nei	50 eller 100
80	80	20	4	Nei	50 eller 100
160	80	20	8	Nei	50 eller 100
320	320	20	16	Nei	50 eller 100

Tabell 14: Andre Ordspiono-volumer for tillegg til infusjonsposen for dosemodifikasjoner

Ordspiono dose (mg)	Mengde Ordspiono per hetteglass (mg)	Konsentrasjon av hetteglass (mg/ml)	Totalt volum av Ordspiono (ml)	Albumin (humant) påkrevd	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon, infusjonspose (PO eller PVC) volum (ml)
1	2	2	0,5	Nei	50 eller 100
5	2	2	2,5	Nei	50 eller 100
40	80	20	2	Nei	50 eller 100

For oppbevaringsbetingelser for den fortynnete oppløsningen i infusjonsposer, se pkt. 6.3.

Administrasjonsmetode

Ordspiono er kun til intravenøs bruk etter fortynning. Ordspiono må fortynnes ved bruk av aseptisk teknikk.

- Den første syklusen av Ordspiono administreres som en 4-timers infusjon. Hvis Ordspiono tolereres i syklus 2, dag 1, kan infusjonstiden reduseres til 1 time for etterfølgende doser.
- Ordspiono må ikke administreres som intravenøs push eller bolus.
- Se tabell 1 for premedikasjoner og post-medikasjoner.
- For doses som ikke tolereres, se tabell 4, 5 og 6 for retningslinjer for håndtering.

Etter at Ordspiono er fortynnet som anvist ovenfor, administrer som følger:

- Koble den klargjorte intravenøse infusjonsposen med den endelige Ordspiono-løsningen til en intravenøs slang laget av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE)-fôret PVC eller polyuretan (PU). Det anbefales å bruke et 0,2-mikron eller 5-mikron polyetersulfon (PES)-filter.
- Prime med Ordspiono til enden av den intravenøse slangen.
- Ikke bland Ordspiono med andre legemidler, og ikke administrer andre legemidler samtidig gjennom samme intravenøse slang.
- Når Ordspiono-infusjonen er fullført, skylles infusjonsslangen med tilstrekkelig volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon for å sikre at hele innholdet i infusjonsposen administreres.

Avhending

Frigivelse av legemidler i miljøet bør minimeres. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann og deponeres i husholdningsavfall.

Følgende punkter skal følges strengt angående bruk og avhending av sprøyter og andre medisinske skarpe gjenstander:

- Nåler og sprøyter skal aldri brukes på nytt.
- Plasser alle brukte nåler og sprøyter i en kanylebøtte (punksjonssikker engangsbeholder).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**A. TILVIRKERE AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKERE
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV
BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) skal sørge for at i hver medlemsstat der Ordspono markedsføres, vil alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å bruke Ordspono ha tilgang til/leveres med pasientkortet som vil informere og forklare risikoene ved cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) og neurologisk toksisitet, inkludert immun effektor celle-assosiert nevrotoksitet-syndrom (ICANS). Pasientkortet inneholder også viktig informasjon for helsepersonell som behandler pasienten som får Ordspono, som kan forårsake CRS og neurologisk toksisitet, inkludert ICANS.

- **Pasientkortet** skal inneholde følgende hovedmeldinger:
 - En beskrivelse av de viktigste tegnene og symptomene på CRS og neurologisk toksisitet, inkludert ICANS.
 - En påminnelse om at pasientene skal informeres om å holde seg i nærheten av en kvalifisert helseinstitusjon i minst 24 timer etter administrasjon av hver dose i Ordspono-opptrappingsregimet og etter den første fulle dosen.
 - En beskrivelse av når du skal søke øyeblikkelig hjelp fra et helsepersonell eller søke akutthjelp, dersom tegn og symptomer på CRS eller neurologisk toksisitet, inkludert ICANS viser seg
 - Foreskrivende leges kontaktopplysninger

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a(4) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å gi ytterligere bevis på effekt og sikkerhet av odronekstamab ved residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen gi resultater fra studie R1979-HM-2299, en fase 3, randomisert, åpen studie som evaluerer effekten og sikkerhet for odronekstamab kontra standardbehandling hos deltakere med residiverende eller refraktært aggressivt B-celle non-Hodgkin lymfom	November 2028
For å gi ytterligere bevis på effekt og sikkerhet av odronekstamab ved residiverende eller refraktær follikulær lymfom, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen gi resultater fra studie R1979-ONC-22102, en fase 3, åpen, randomisert studie for å sammenligne effektiviteten og sikkerheten til odronekstamab i kombinasjon med lenalidomid kontra rituximab i kombinasjon med lenalidomid hos residiverende eller refraktære deltakere med follikulær lymfom og marginalsone lymfom.	September 2031

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ordspono 2 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
odronekstamab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 2 mg odronekstamab i 1 ml ved en konsentrasjon på 2 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidin monohydroklorid monohydrat, sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
2 mg/1 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
For intravenøs bruk etter fortynning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke rist hetteglasset

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1843/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ordspono 2 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)
odronekstamab
i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 mg/1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orspono 80 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
odronekstamab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 80 mg odronekstamab i 4 ml ved en konsentrasjon på 20 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidin monohydroklorid monohydrat, sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

80 mg/4 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk
For intravenøs bruk etter fortynning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke rist hetteglasset

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1843/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ordspono 80 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)
odronekstamab
i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

80 mg/4 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orspono 320 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
odronekstamab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 320 mg odronekstamab i 16 ml ved en konsentrasjon på 20 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidin monohydroklorid monohydrat, sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

320 mg/16 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
For intravenøs bruk etter fortynning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke rist hetteglasset

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1843/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ordspono 320 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)
odronekstamab
i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

320 mg/16 ml

6. ANNET

MINIMUMSOPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ PAKKEAVSTANDSSTYKKE I FORM AV EN PAPIRBROSJYRE PAKKET I DEN YTRE KARTONGEN
--

6. ANNET

Pakkeavstandsstykke

Disse sidene er med hensikt tomme.

Den trykte pakkebrosjyren er inkludert i kartongen.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ordspono 2 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Ordspono 80 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Ordspono 320 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
odronekstamab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil gi deg et pasientkort. Les det nøye og følg instruksjonene på det. Ha dette pasientkortet med deg til enhver tid.
- Vis alltid pasientkortet til legen eller sykepleieren når du ser dem eller hvis du drar til sykehuset.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ordspono er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Ordspono
3. Hvordan Ordspono blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ordspono
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ordspono er og hva det brukes mot

Ordspono er en type antistoff som er et kreftlegemiddel. Ordspono inneholder virkestoffet odronekstamab.

Ordspono brukes hos voksne for å behandle følgende blodkreft:

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

I FL og DLBCL blir en type hvite blodceller som beskytter deg mot infeksjon, som kalles «B-celler», kreft. De unormale B-cellene fungerer ikke som de skal og vokser for raskt. Disse B-cellene med kreft presser ut de normale B-cellene i benmargen og lymfeknutene.

Ordspono gis til pasienter som allerede har prøvd minst to tidligere behandlinger for FL eller DLBCL, når enten kreften ikke har reagert på dem (refaktær), eller har kommet tilbake (tilbakefalt).

Hvordan Ordspono fungerer

Virkestoffet i Ordspono, odronekstamab, er et bispesifikt monoklonalt antistoff. Dette er en type protein som fester seg til to spesifikke mål i kroppen.

- I dette tilfellet binder odronekstamab seg til et målstoff som finnes på B-cellene, inkludert de kreftaktige «B-cellene» og et annet mål som finnes på «T-celler», en annen type hvite blodceller.
- T-celler er en annen del av kroppens forsvar som kan ødelegge invaderende celler.
- Ved å feste T-celler og B-celler sammen som en bro, oppmuntret Ordspono T-cellene til å ødelegge de kreftaktige B-cellene.
- Dette bidrar til å kontrollere FL og DLBCL og forhindre spredning.

2. Hva du må vite før du blir gitt Ordspono

Du må ikke bli gitt Ordspono

- dersom du er allergisk overfor odronekstamab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Hvis du tror du kan være allergisk, eller du er usikker, snakk med legen eller sykepleieren før du får Ordspono.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Ordspono hvis du:

- har hatt hjerte-, lunge-, lever- eller nyreproblemer
- har en infeksjon eller har tidligere hatt en infeksjon som varte lenge eller stadig kom tilbake. En infeksjon skal behandles før du får Ordspono.
- nylig har fått vaksine eller vil få vaksine i nær fremtid. Visse vaksiner bør ikke gis mens du får behandling med Ordspono.

Hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg, eller du er usikker, snakk med legen eller sykepleieren før du får Ordspono.

Rådfør deg med lege umiddelbart hvis du får tegn eller symptomer på noen av bivirkningene som er oppført nedenfor under eller etter behandling med Ordspono. Du kan trenge umiddelbar medisinsk behandling. De vanligste tegnene eller symptomene på hver bivirkning er oppført i avsnitt 4 under «Alvorlige bivirkninger».

- **Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)** – en tilstand som kan oppstå med legemidler som stimulerer T-celler. CRS kan være livstruende.
 - Tegn og symptomer på CRS kan inkludere feber, svimmelhet eller å være ør i hodet, og pustevansker.
 - Du kan få legemidler som bidrar til å redusere mulige bivirkninger av CRS før eller etter visse infusjoner.
 - Legen vil overvåke hvordan behandlingen din virker og be deg om å bli i nærheten av en kvalifisert helseinstitusjon i minst 24 timer etter administrasjon av hver dose i Ordspono-opptrappingsregimet og etter den første fulle dosen.
- **Infeksjoner** – du kan få tegn eller symptomer på infeksjon (for eksempel, en feber, frysninger, hoste eller smerte ved vannlating) inkludert livstruende infeksjoner som kan føre til død.
 - Tegnene og symptomene på infeksjon kan variere avhengig av hvor i kroppen infeksjonen er.
 - Legen kan foreskrive en annen medisin for å hindre visse typer infeksjon mens du får Ordspono.

- **Innvirkninger på nervesystemet ditt** – du kan få tegn eller symptomer som kan inkludere forvirring eller problemer med bruk av språk.
- **Tumorlyse-syndrom** – noen personer kan få uvanlige nivåer av enkelte salter (slik som kalium og urinsyre) i blodet – forårsaket av den raske nedbrytningen av kreftceller under behandling.
 - Legen eller sykepleieren vil ta blodprøver for å sjekke for denne tilstanden.
 - Før hver infusjon med Ordspono, skal du være godt hydrert og kan bli gitt legemidler som kan hjelpe til med å redusere høye nivåer av urinsyre.
 - Disse tiltakene kan hjelpe til med å redusere mulige bivirkninger av tumorlyse-syndrom
- **Lungebetennelse (pneumonitt / interstitiell lungesykdom)** – du kan få tegn eller symptomer som kan inkludere nyoppstått eller forverret hoste, kortpustethet.

Barn og ungdom

Ordspono skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år fordi Ordspono ikke har blitt studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Ordspono

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og urtemedisiner.

Graviditet

Det er viktig å fortelle legen din før og under behandlingen hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Ordspono anbefales ikke under graviditet og hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker prevensjonsmidler. Ordspono kan skade ditt ufødte barn.

Prevensjon

Kvinner som kan bli gravide må bruke effektiv prevensjon under behandlingen – og i 6 måneder etter den siste Ordspono-dosen.

Amming

Du må ikke amme under og i minst 6 måneder etter din siste behandling med Ordspono. Dette er fordi det ikke er kjent om noen Ordspono går over i morsmelk og derfor kan skade barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Ordspono har liten påvirkning på din evne til å kjøre, sykle eller bruke verktøy eller maskiner. Noen personer kan føle seg slitne, svimmel, ør eller forvirret når de tar Ordspono. Hvis du føler symptomer som kan påvirke evnen din til å kjøre, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner før symptomene forsvinner. Se avsnitt 4 for mer informasjon om bivirkninger.

3. Hvordan Ordspono blir gitt

Ordspono gis under tilsyn av en lege som har erfaring med å gi slike behandlinger. Følg behandlingsplanen som legen har forklart deg. Sjekk med legen din hvis du er usikker.

Hvordan Ordspono blir gitt

Ordspono gis i en vene, som et drypp (intravenøs infusjon).

- For syklus 1, 2, 3 og 4 er en behandlingssyklus 21 dager.
- Ordspono gis over 4 timer under syklus 1 og på syklus 2, dag 1.
- De neste dosene kan gis over 1 time hvis bivirkningene ikke er for alvorlige.
- Etter syklus 4 vil du få en vedlikeholdsdose annenhver uke.

Legemidler gitt før og etter behandling med Ordspono

Du vil få andre legemidler før og etter behandling med Ordspono i syklus 1 og syklus 2, dag 1 og 8. Disse legemidlene bidrar til å redusere risikoen for CRS og infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR). Disse legemidlene kan inkludere:

- Kortikosteroider – som deksametason
- Paracetamol
- Et antihistamin – som difenhydramin

Etter syklus 2 dag 8 vil legen bestemme om du må fortsette å ta andre legemidler for å redusere bivirkninger fra Ordspono under fremtidige sykluser.

Hvor mye Ordspono blir gitt

For behandling av follikulært lymfom (FL) og diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), er en behandlingssyklus med Ordspono fra syklus 1, 2, 3 og 4 21 dager.

I syklus 1 vil du få økende doser av Ordspono for å behandle FL eller DLBCL på følgende dager:

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

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

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

Hvis din dose med Ordspono av en eller annen grunn er forsinket, må du kanskje starte behandlingen på nytt fra syklus 1.

Én uke etter slutten av syklus 4 vil du få en vedlikeholdsdose annenhver uke.

Vedlikeholdsdosene er som følger:

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

Hvis kreften har vært i remisjon i minst 9 måneder, kan legen bestemme seg for å redusere doseringsfrekvensen fra hver 2. uke til hver 4. uke.

Legen din kan fortsette behandlingen så lenge du fortsetter å respondere på Ordspono eller så lenge bivirkningene ikke er for alvorlige. Legen din kan utsette eller fullstendig stoppe behandlingen med Ordspono hvis du har visse bivirkninger.

Dersom du går glipp av en avtale

Dersom du går glipp av en avtale, må du avtale en annen med en gang. For at behandlingen skal være helt effektiv, er det svært viktig at du ikke glemmer en dose.

Dersom du slutter å motta behandling med Ordspono

Ikke avslutt behandlingen med Ordspono med mindre du har diskutert dette med legen din. Dette er fordi å stoppe behandlingen kan gjøre tilstanden verre.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse bivirkningene kan forekomme når som helst under behandlingen eller til og med etter at behandlingen er avsluttet.

Alvorlige bivirkninger

Rådfør deg med lege umiddelbart hvis du merker symptomer på følgende alvorlige bivirkninger. Det kan hende at du bare får ett eller noen av disse symptomene.

Cytokinfrigjøringsyndrom (svært vanlig: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

Tegn og symptomer kan inkludere:

- feber (38 °C eller høyere)
- svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme
- pustevansker
- frysninger eller risting
- hodepine

Infeksjoner (svært vanlig: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

Tegn og symptomer kan inkludere:

- feber (38 °C eller høyere)
- frysninger eller risting
- hoste eller kortpustethet
- sår hals
- smerte ved urinering

Svært vanlige infeksjoner (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer):

- COVID 19
- lungebetennelse (pneumoni)
- cytomegalovirus-infeksjon, som kan forårsake alvorlige komplikasjoner hos personer med kompromitert immunsystem
- infeksjon av nesen og halsen (øvre luftveisinfeksjon)
- infeksjon av de delene av kroppen som samler og leder ut urin (urinveisinfeksjon)
- herpesvirusinfeksjon

Vanlige infeksjoner (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- luftveissinfeksjon
- fungal infeksjon
- bihulebetennelse (sinusitt)
- blodforgiftning (sepsis)
- bakterier i blodet (bakteremi)

Innvirkninger på nervesystemet (uvanlig: kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

Tegn og symptomer kan inkludere:

- hodepine
- svimmelhet
- nedstatt hjernefunksjon, slik som problemer med å tenke
- føle seg nervøs
- føle seg forvirret

Tumorlyse-syndrom (uvanlig: kan påvirke opprtl 1 av 100 personer)

Tegn og symptomer kan inkludere:

- svakhet
- kortpustethet
- føle seg forvirret
- uregelmessige hjerterytme
- muskelkramper

Lungebetennelse (pneumonitt / interstitiell lungesykdom) (vanlig: kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

Tegn og symptomer kan inkludere:

- kortpustethet
- nyoppstått eller forverret hoste

Dersom du har noen av disse tegnene eller symptomene under eller etter behandling med Ordspono, må du si fra til legen din umiddelbart. Du kan trenge medisinsk behandling.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger er oppført nedenfor. Rådfør deg med lege eller sykepleier hvis du opplever noen av disse bivirkningene.

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer):

- Feber (pyreksi)
- Muskelsmerte eller beinssmerte (muskelskeletal smerte)
- Føle seg trøtt (fatigue)
- Diaré
- Utslett
- Hoste
- Hovne hender, ankler eller føtter (ødem)
- Føle seg uvel (kvalme)
- Magesmerte (abdominal smerte)
- Forstoppelse
- Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)
- Føle seg mindre sulten (reduisert matlyst)
- Vanskeligheter med å sovne eller å sove (søvnløshet)
- Lavt blodtrykk (hypotensjon)
- Hodepine
- Føle seg kortpustet ved hvile eller med aktivitet (dyspné)
- Oppkast

Vist i blodprøver

- Lavt antall røde blodceller (anemi) som kan gjøre at du føler deg trett eller kortpustet
- Lave nivåer av noen typer hvite blodceller (nøytropeni, leukopeni, lymfopeni), som kan øke risikoen for infeksjon
- Lavt blodplatetall (trombocytopeni) som kan gjøre det mer sannsynlig at du får blåmerker eller blødninger
- Lavt nivå av kalium, natrium eller fosfat (hypokalemi, hyponatremi og hypofosfatemi)
- Høyt sukkernivå i blodet (hyperglykemi)
- Høyt nivå av alaninaminotransferase eller aspartataminotransferase i blodet

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- Rask eller ujevn hjerterytme (takykardi)
- Svakhet, nummenhet og smerte, vanligvis i hender og føtter (perifer nevropati)
- Forvirring, desorientering, søvnighet (mentale statusendringer)
- tilstand som kan forårsake betennelse i lungevev som kan påvirke din evne til å puste (interstitial lungesykdom)
- feber på grunn av lave nivåer av nøytrofiler (en type hvite blodceller)

Vist i blodprøver

- Høyt nivå av gamma-glutamyltransferase, et enzym som for det meste finnes i leveren
- Lavt magnesiumnivå (hypomagnesemi)
- Lavt nivå av albumin (hypoalbuminemi)
- Økte nivåer av bilirubin, som kan forårsake gul hud eller gule øyner og mørk urin

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- Vanskeligheter med tale (afasi)
- En rask nedbrytning av tumorceller kalt tumorlysesyndrom. Dette kan føre til kjemiske endringer i blodet og skade på organer, inkludert nyrer, hjerte og lever
- Effekter på nervesystemet ditt med symptomer som kan inkludere følelse av forvirring eller mindre våken (immun effektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom eller nevrotoksisitet)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ordspono

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Ordspono vil bli lagret av helsepersonell på sykehuset eller klinikken. Denne lagringsinformasjonen er for deres bruk.

Uåpnet hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Fortynnet løsning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist for den fortynnede Ordspono infusjonsløsningen som følger:

- i kjøleskap (2 °C til 8 °C) for alle doser i opptil 24 timer.
- ved romtemperatur (20 °C til 25 °C) i opptil 6 timer for 0,2 mg-dosen med albumin (humant).
- ved romtemperatur (20 °C til 25 °C) i opptil 12 timer for doser på 0,5 mg eller mer.

Kast den fortynnede infusjonsløsningen hvis lagringstiden overstiger disse grensene.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, skal produktet brukes umiddelbart. Hvis ikke brukt umiddelbart er, i-bruk-lagringstider og tilstander før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning finner sted i kontrollerte og validerte aseptiske tilstander.

Legen din vil kaste alle legemidler som ikke er nødvendig på riktig måte. Disse tiltakene vil bidra til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ordspono

- Virkestoffer er odronekstamab.
- Ordspono 2 mg: Hvert hetteglass inneholder 2 mg odronekstamab (i 1 ml konsentrat) i et konsentrat på 2 mg/1 ml.
- Ordspono 80 mg: Hvert hetteglass inneholder 80 mg odronekstamab (i 4 ml konsentrat) på 20 mg/1 ml.
- Ordspono 320 mg: Hvert hetteglass a inneholder 320 mg odronekstamab (i 16 ml konsentrat) i en konsentrasjon av 20 mg/1 ml.

Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidin monohydroklorid monohydrat, sukrose, polysorbat 80 (E433) og vann til injeksjoner.

Hvordan Ordspono ser ut og innholdet i pakningen

Ordspono konsentrat til infusjonsvæske (sterilt konsentrat), oppløsning leveres som en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning som leveres i et hetteglass.

Hver pakke inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Prosedyrer for forsvarlig håndtering og avhending av legemidler mot kreft bør vurderes.

Instruksjoner for fortynning

Generelle forholdsregler

Riktig aseptisk teknikk under håndtering av dette legemiddelet skal følges. Ordspono inneholder ikke konserveringsmiddel og er kun beregnet for enkeltdoser. Kast eventuell ubrukt del som er igjen i hetteglasset. Ikke rist.

Emballasje (type og innhold)

2 mg konsentrat for infusjonsvæske, oppløsning

1 ml konsentrat for infusjonsvæske, oppløsning i et 2 ml Type I klart hetteglass med en grå klorobutylpropp med belegg og en forseglingshette av aluminium med en mørkeblå flip-off-hette som inneholder 2 mg odronekstamab.

Pakke med ett hetteglass.

80 mg konsentrat for infusjonsvæske, oppløsning

4 ml konsentrat for infusjonsvæske, oppløsning i et 10 ml Type I klart hetteglass med en grå klorobutylpropp med belegg og en forseglingshette av aluminium med en lysegrønn flip-off-hette som inneholder 80 mg odronekstamab.

Pakke med ett hetteglass.

320 mg konsentrat for infusjonsvæske, oppløsning

16 ml konsentrat for infusjonsvæske, oppløsning i et 20 ml Type I klart hetteglass med en grå klorobutylhette med belegg og en forseglingshette av aluminium med en hvit flip-off-hette som inneholder 320 mg odronekstamab.

Pakke med ett hetteglass.

Instruksjoner for fortynning

Inspiser visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ordspono er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Kast hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder partikler.

Klargjøring av 0,2 mg dose

- Klargjør albumin (humant) i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon i en 100 ml intravenøs pose [polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO)] i henhold til tabell 1 nedenfor.
 - **Merk:** Albumin (humant) er kun nødvendig for 0,2 mg-dosen for å forhindre adsorpsjon av odronekstamab til det intravenøse filteret. Når albumin (humant) brukes, se Sporbarhet i pkt. 4.4.
- Den endelige konsentrasjonen av albumin (humant) bør være 0,04 %.

Tabell 1: Eksempler på albumin (humant) konsentrasjon og volumer som kreves for 0,2 mg-dosen

Albumin (humant) konsentrasjon ^a	Albuminvolum (humant) for tilsetning til en 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon, infusjonspose
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml
^a Albumin (humant): bruk konsentrasjon i henhold til lokal tilgjengelighet. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, følgende styrker: 5 %, 20 % eller 25 %.	

- Bland albuminet (humant) og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon ved forsiktig inversjon. Ikke rist.
- Ta 1 hetteglass med 2 mg Ordspiono.
- Trekk ut 0,1 ml fra 2 mg Ordspiono-hetteglasset ved hjelp av en 1 ml sprøyte og tilsett det i den klargjorte 100 ml intravenøse posen.
- Bland fortynnet oppløsning ved å vende forsiktig. Ikke rist.

Klargjøring av 0,5 mg dose

- Ta en 50 ml intravenøs pose (PVC eller PO) som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Ta 1 hetteglass med 2 mg Ordspiono.
- Trekk ut 0,25 ml fra 2 mg Ordspiono-hetteglasset ved hjelp av en 1 ml sprøyte og tilsett i 50 ml intravenøs pose.
- Bland fortynnet oppløsning ved å vende forsiktig. Ikke rist.

Klargjøring av en dose på 1 mg eller over

- Ta en 50 eller 100 ml intravenøs pose (PVC eller PO) som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Ta det nødvendige antallet hetteglass og trekk opp det passende volumet av Ordspiono.
 - Se tabell 2 for det spesifikke volumet for den tiltenkte dosen.
 - Se tabell 3 for det spesifikke volumet for doseendringer (se pkt. 4.2 i preparatomtalen).
- Tilsett riktig volum av Ordspiono i den intravenøse posen.
- Bland fortynnet oppløsning ved å vende forsiktig. Ikke rist.

Sammendragstabeller for fortynning før administrasjon

Tabell 2: Ordspiono volumer for tilsetning til infusjonsposen (standard doser)

Ordspiono dose (mg)	Mengde Ordspiono per hetteglass (mg)	Konsentrasjon av hetteglass (mg/ml)	Totalt volum av Ordspiono for å forberede dose (ml)	Albumin (humant) påkrevd	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon, infusjonspose (PO eller PVC) volum (ml)
0,2	2	2	0,1	Ja	100
0,5	2	2	0,25	Nei	50
2	2	2	1	Nei	50 eller 100
10	2	2	5	Nei	50 eller 100
80	80	20	4	Nei	50 eller 100
160	80	20	8	Nei	50 eller 100

Ordspono dose (mg)	Mengde Ordspono per hetteglass (mg)	Konsentrasjon av hetteglass (mg/ml)	Totalt volum av Ordspono for å forberede dose (ml)	Albumin (humant) påkrevd	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon, infusjonspose (PO eller PVC) volum (ml)
320	320	20	16	Nei	50 eller 100

Tabell 3: Andre Ordspono-volumer for tillegg til infusjonsposen for dosemodifikasjoner

Ordspono dose (mg)	Mengde Ordspono per hetteglass (mg)	Konsentrasjon av hetteglass (mg/ml)	Totalt volum av Ordspono (ml)	Albumin (humant) påkrevd	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon, infusjonspose (PO eller PVC) volum (ml)
1	2	2	0,5	Nei	50 eller 100
5	2	2	2,5	Nei	50 eller 100
40	80	20	2	Nei	50 eller 100

For oppbevaringsbetingelser for den fortynnede oppløsningen i infusjonsposer, se Oppbevaring nedenfor.

Administrasjonsmåte

Ordspono er kun til intravenøs bruk etter fortynning. Ordspono må fortynnes ved bruk av aseptisk teknikk.

- Den første syklusen av Ordspono administreres som en 4-timers infusjon. Hvis Ordspono tolereres på syklus 2, dag 1, kan infusjonstid reduseres til 1 time for alle etterfølgende doser.
- Ordspono må ikke administreres som intravenøst push eller bolus.
- Se tabell 1 for premedikasjoner og post-medikasjoner.
- For doser som ikke tolereres, se tabell 4, 5 og 6 for retningslinjer for håndtering.

Etter at Ordspono er fortynnet som anvist ovenfor, administreres som følger:

- Koble den klargjorte intravenøse infusjonsposen med den endelige Ordspono-løsningen til en intravenøs slang laget av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE)-fôret PVC eller polyuretan (PU). Det anbefales å bruke et 0,2-mikron eller 5-mikron polyetersulfon (PES)-filter.
- Prime med Ordspono til enden av den intravenøse slangen.
- Ikke bland Ordspono med andre legemidler, og ikke administrer andre legemidler samtidig gjennom samme intravenøse slang.
- Når Ordspono-infusjonen er fullført, skylles infusjonsslangen med tilstrekkelig volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon for å sikre at hele innholdet i infusjonsposen administreres.

Lagring

Uåpnet hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i den originale ytre esken for å beskytte mot lys.

Oppbevaring av fortynnet løsning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist for den fortynnede Ordspono infusjonsløsningen som følger:

- i kjøleskap (2 °C til 8 °C) for alle doser i opptil 24 timer.
- ved romtemperatur (20 °C til 25 °C) i opptil 6 timer for 0,2 mg-dosen med albumin (humant).
- ved romtemperatur (20 °C til 25 °C) i opptil 12 timer for doser på 0,5 mg eller mer.

Kast fortynnet infusjonsløsning hvis lagringstiden overskrider disse grensene.

Avhending

Frigivelse av legemidler i miljøet bør minimeres. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann og deponeres i husholdningsavfall.

Følgende punkter skal følges strengt angående bruk og avhending av sprøyter og andre medisinske skarpe gjenstander:

- Nåler og sprøyter skal aldri brukes på nytt.
- Plasser alle brukte nåler og sprøyter i en kanylebøtte (punksjonssikker engangsbeholder).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).