

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ordspono 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Ordspono 80 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Ordspono 320 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ordspono 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje endosinjektionsflaska innehåller 2 mg odronextamab i 1 ml med en koncentration på 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje endosinjektionsflaska innehåller 80 mg odronextamab i 4 ml med en koncentration på 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje endosinjektionsflaska innehåller 320 mg odronextamab i 16 ml med en koncentration på 20 mg/ml.

Odronextamab är en rekombinant human immunglobulin (Ig)G4-baserad bispecifik antikropp som binder till CD20 och CD3. Odronextamab framställs med rekombinant DNA-teknik i suspensionskultur med äggstocksceller från kinesisk hamster (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till lätt opaliserande, färglös till svagt gul lösning med ett pH-värde på 5,8 och ett osmolalitetsintervall på 276-414 mmol/kg för 2 mg/ml (2 mg) och ett intervall på 291-437 mmol/kg för 20 mg/ml (80 mg och 320 mg).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ordspono som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (r/r FL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling.

Ordspono som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (r/r DLBCL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ordspono får endast administreras under överinseende av vårdpersonal med erfarenhet av diagnos och behandling av cancerpatienter och som har tillgång till lämpligt medicinskt stöd för att hantera allvarliga reaktioner förknippade med cytokinfrisättningssyndrom (CRS) (se avsnitt 4.4). Minst 1 dos av tocilizumab för användning i händelse av CRS ska finnas tillgänglig före administrering av Ordspono i Cykel 1. Tillgång till ytterligare en dos av tocilizumab inom 8 timmar efter användning av den tidigare tocilizumabdosen ska finnas tillgänglig.

Dosering

Profylax, premedicinering och postmedicinering för behandling av patienter med r/r FL eller r/r DLBCL

Ordspono ska administreras till välhydrerade patienter.

Premedicinering måste administreras för varje dos i Cykel 1 och Cykel 2, Dagarna 1 och 8 och postmedicinering för Cykel 1, Dagarna 3, 10 och 17 och Cykel 2, Dag 2 enligt beskrivningen i tabell 1 för att minska risken för cytokinfrisättningssyndrom (CRS) eller infusionsrelaterade reaktioner (IRR) (se avsnitt 4.4). Premedicinering kan fortsätta efter Cykel 2/Dag 8 tills dosen tolereras utan CRS eller IRR. Dessutom rekommenderas profylax för att minska risken för infektion (se avsnitt 4.4), tumörlyssyndrom (TLS) och kortikosteroidinducerade gastrointestinala biverkningar (GI-biverkningar).

Tabell 1: Premedicinering och postmedicinering för patienter med r/r FL eller r/r DLBCL

Behandling scykel och dag	Läkemedel	Dos	Administrering i samband med Ordspono-infusion
Cykel 1: Dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16	Kortikosteroid	Dexametason 10 mg peroralt eller motsvarande Utelämnas dag 2, 9 och 16 om infusioner ges flera dagar i följd.	12-24 timmar före infusion
	Kortikosteroid	Dexametason 20 mg intravenöst	1-3 timmar före infusion
	Antihistamin	Difenhydraminhydroklorid 25 mg peroralt eller intravenöst eller motsvarande antihistamin.	30-60 minuter före infusion
	Antipyretika	Paracetamol 650-1 000 mg peroralt	30-60 minuter före infusion
Cykel 1: Dag 3, 10 och 17	Kortikosteroid	Dexametason 10 mg peroralt eller motsvarande	24 timmar efter infusion
Cykel 2: Dag 1	Kortikosteroid	Dexametason 10 mg peroralt eller motsvarande	12-24 timmar före infusion
	Kortikosteroid	Dexametason 20 mg intravenöst	1-3 timmar före infusion
	Antihistamin	Difenhydraminhydroklorid 25 mg oralt eller intravenöst eller motsvarande antihistamin	30-60 minuter före infusion
	Antipyretika	Paracetamol 650-1 000 mg peroralt	30-60 minuter före infusion

Cykel 2: Dag 2	Kortikosteroid	Dexametason 10 mg peroralt eller motsvarande	24 timmar efter infusion
Cykel 2: Dag 8	Kortikosteroid	Dexametason 10 mg* intravenöst	1-3 timmar före infusion
	Antihistamin	Difenhydraminhydroklorid 25 mg oralt eller intravenöst eller motsvarande antihistamin	30-60 minuter före infusion
	Antipyretika	Paracetamol 650-1 000 mg peroralt	30-60 minuter före infusion
*Om CRS eller IRR inträffar med dosen för Cykel 2/Dag 1, administrera dexametason 20 mg intravenöst för nästa dos tills dosen tolereras utan CRS eller IRR.			

Rekommenderad dos

Rekommenderad dos för Ordspono anges i tabell 2. För Cyklerna 1-4 är en behandlingscykel 21 dagar. Varje dos ska endast administreras om den föregående dosen tolererats. För doser som inte tolereras, se tabellerna 4, 5 och 6.

Ordspono ska administreras tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppträder.

Tabell 2: Rekommenderad dos

		r/r FL	r/r DLBCL	
Behandlingsdag		Dos av Ordspono		Infusionens varaktighet
Cykel 1 ^a (upptrappningsdosering)	Dag 1	0,2 mg		Administrera Ordspono som en 4-timmars infusion.
	Dag 2	0,5 mg		
	Dag 8	2 mg		
	Dag 9	2 mg		
	Dag 15	10 mg		
	Dag 16	10 mg		
Cyklerna 2-4 ^a	Dag 1	80 mg	160 mg	Administrera Ordspono som en 4-timmars infusion Cykel 2/Dag 1. Om det tolereras kan infusionstiden minskas till 1 timme för alla efterföljande doser från och med Cykel 2/Dag 8.
	Dag 8	80 mg	160 mg	
	Dag 15	80 mg	160 mg	
Underhåll (Varannan vecka)	Börja 1 vecka efter avslut av Cykel 4.	160 mg	320 mg	Administrera Ordspono som en 1-timmars infusion varannan vecka tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.
Underhåll (Var fjärde vecka)	Om en patient har fullständig respons (CR) i 9 månader, administrera underhållsdosen av Ordspono var fjärde vecka.	160 mg	320 mg	Administrera Ordspono som en 1-timmars infusion var fjärde vecka tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

	r/r FL	r/r DLBCL	
Behandlingsdag	Dos av Ordspono		Infusionens varaktighet
r/r FL = recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom; r/r DLBCL = recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom			
^a För Cyklerna 1- 4; en behandlingscykel är 21 dagar.			

Rekommendationer för återupptagande av behandling med Ordspono efter en dosfördröjning hos patienter med r/r FL eller r/r DLBCL

Rekommendationer för återupptagande av behandling efter en dosfördröjning anges i tabell 3. För rekommendationer angående återupptagande av behandling efter dosfördröjningar p.g.a. CRS, se tabell 4, eller p.g.a. IRR eller TLS, se tabell 6.

Tabell 3: Rekommendationer för återupptagande av behandling med Ordspono efter en dosfördröjning

Cykel	Dag	Senaste administrerade dos	Tid sedan senaste administrerade dos	Åtgärd för nästa dos
1	1	0,2 mg	Mer än 3 dagar	Starta på nytt från 0,2 mg (Cykel 1/Dag 1)
	2	0,5 mg	Mindre än 2 veckor	Administrera nästa schemalagda dos ^a
			2 veckor eller längre	Starta på nytt från 0,2 mg (Cykel 1/Dag 1)
	8 och 9	2 mg	Mindre än 3 veckor	Administrera nästa schemalagda dos ^a
			3-4 veckor	Administrera 2 mg (Cykel 1/Dag 9) och återuppta sedan det planerade behandlingsschemat.
			Mer än 4 veckor	Starta på nytt från 0,2 mg (Cykel 1/Dag 1)
	15 och 16	10 mg	Mindre än 3 veckor	Administrera nästa schemalagda dos ^a
			3-5 veckor	Administrera 10 mg (Cykel 1/Dag 16) och återuppta sedan det planerade behandlingsschemat.
			Mer än 5 veckor	Starta på nytt från 0,2 mg (Cykel 1/Dag 1)
2-4	1, 8, 15	• r/r FL: 80 mg • r/r DLBCL: 160 mg	Mindre än 7 veckor	Administrera nästa schemalagda dos ^a
			7-10 veckor	Administrera 10 mg (Cykel 1/Dag 16) och återuppta sedan det planerade behandlingsschemat.
			Mer än 10 veckor	Starta på nytt från 0,2 mg (Cykel 1/Dag 1)
Underhåll 1	Varannan vecka ELLER Var fjärde vecka efter att CR upprätt-	• r/r FL: 160 mg • r/r DLBCL: 320 mg	Mindre än 7 veckor	Administrera nästa schemalagda dos ^a
			7-10 veckor	Administrera 10 mg (Cykel 1/Dag 16) och återuppta sedan det planerade behandlingsschemat.
			Mer än 10 veckor	Starta på nytt från 0,2 mg (Cykel 1/Dag 1)

	hållits i 9 månader			
ANMÄRKNING: Administrera premedicinering och postmedicinering enligt tabell 1. r/r FL = recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom; r/r DLBCL = recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom ^a Återuppta behandlingsschemat enligt tabell 2 utan att hoppa över doser.				

Hantering av biverkningar vid behandling av patienter med r/r FL eller r/r DLBCL

Cytokinfrysättningssyndrom

CRS ska identifieras baserat på klinisk presentation (se avsnitt 4.4). Andra orsaker till feber, hypoxi och hypotoni ska utvärderas och behandlas. Om CRS misstänks, gör uppehåll med Ordspono tills CRS har upphört. CRS ska hanteras enligt rekommendationerna i tabell 4. Stödande behandling för CRS ska administreras, vilket kan inkludera intensivvård vid svår eller livshotande CRS.

Om CRS av grad 1, 2 eller 3 uppkommer, ska premedicinering administreras före nästa dos av Ordspono och patienten övervakas oftare. Se tabell 1 för ytterligare information om premedicinering.

Tabell 4: Rekommendationer för hantering av cytokinfrysättningssyndrom

Grad ^a	Symtom föreligger	Åtgärder
Grad 1	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$	• Ge inte infusion av Ordspono. • Hantera enligt gällande riktlinjer. I händelse av framskriden ålder, komorbiditeter, feber som är refraktär mot antipyretika, överväg dexametason^b och/eller tocilizumab^c. • Starta på nytt när kliniska symtom på CRS upphör.^d
Grad 2	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ med: hypotoni som inte kräver vasopressorer och/eller hypoxi som kräver syrgas ^e med lågt flöde via näsgrimpa eller fritt flöde	• Gör uppehåll med Ordspono-infusion och administrera dexametason^b och/eller tocilizumab^c. • Starta på nytt när kliniska symtom på CRS upphör.^d • För nästa dos av Ordspono, övervaka oftare och överväg slutenvård. • Återkommande CRS av grad 2 ska hanteras enligt CRS av grad 3.
Grad 3	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ med: Hypotoni som kräver ett kärlsammandragande medel (med eller utan vasopressin) och/eller hypoxi som kräver syrgas ^e med högt flöde via näsgrimpa, ansiktsmask, syrgasmask med reservoar eller venturimask.	• Gör uppehåll med Ordspono-infusion, administrera dexametason^f och/eller tocilizumab^c och ge stödande behandling, vilket kan omfatta intensivvård. • När kliniska symtom på CRS upphör ska nästa dos av Ordspono ges minst 5 dagar efter den föregående dosen enligt följande: • Nästa dos av Ordspono ska ges i slutenvård. • För CRS som inträffar vid Cykel 1/Dag 1 eller Cykel 1/Dag 2 ska doserna på 0,2 mg respektive 0,5 mg Ordspono upprepas. • För CRS som inträffar vid Cykel 1/Dag 8 eller senare ska dosen minskas till 50 % av den senaste dosen som givits. • Om CRS inte återkommer, genomför upptrappningsdosering (om tillämpligt) och fortsatt administreringen enligt tabell 2. • Om CRS återkommer, hantera enligt vägledningen i denna tabell. Om CRS är refraktärt mot dexametason och tocilizumab:

		• Överväg alternativ anti-cytokinbehandling och/eller alternativ immunsupprimerande behandling.
Grad 4	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ med: Hypotoni som kräver flera kärlsammanslagande medel (exklusive vasopressin) och/eller syrebrist som kräver syre genom positivt övertryck (t.ex. CPAP, BiPAP, intubering och mekanisk ventilering).	• Sätt ut Ordspiono permanent. • Hantera CRS genom att administrera dexametason^f och/eller tocilizumab^c och ge stödjande behandling, vilket kan omfatta intensivvård. Om CRS är refraktärt mot dexametason och tocilizumab: • Överväg alternativ anti-cytokinbehandling och/eller alternativ immunsupprimerande behandling.

^a Baserat på gradering för CRS enligt American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee et al., 2019).

^b Dexametason ska administreras med 10-20 mg per dag intravenöst (eller motsvarande).

^c Tocilizumab 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (får inte överstiga 800 mg per dos) efter behov för hantering av CRS.

^d Vid dosfördröjning, se tabell 3 för information om hur Ordspiono ska återupptas efter dosfördröjning.

^e Syrgas med lågt flöde definierat som syrgas levererad vid < 6 l/minut; syrgas med högt flöde definierat som syrgas levererad vid ≥ 6 l/minut.

^f Dexametason ska administreras med 10-20 mg intravenöst var sjätte timme.

Neurologisk toxicitet

Vid det första tecknet på neurologisk toxicitet, inklusive ICANS, överväg neurologisk utvärdering och uteslut andra orsaker till neurologiska symtom. Ge stödjande behandling, vilket kan inkludera intensivvård.

Rekommendationer för hantering av ICANS finns i tabell 5. I tabell 6 finns rekommendationer för hantering av neurologisk toxicitet, exklusive ICANS, förutom andra biverkningar.

Tabell 5: Rekommendationer för hantering av ICANS

Grad ^{a,b}	Symtombild ^b	Åtgärder
Grad 1	ICE-poäng ^c 7-9 eller sänkt medvetande: vaknar spontant	Gör uppehåll med Ordspiono tills ICANS ^d upphör. • Stödjande vård: ○ Övervaka neurologiska symtom. ○ Överväg neurologisk konsultation och utbildning, enligt klinisk indikation. ○ Överväg anfallsprofylax med icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam). • Överväg dexametason. Vid samtidigt CRS, behandla även med tocilizumab ^e .
Grad 2	ICE-poäng ^c 3-6 eller sänkt medvetande: vaknar av röst	Gör uppehåll med Ordspiono tills ICANS ^d upphör. • Stödjande vård enligt grad 1 • Ge 1 dos dexametason 10 mg intravenöst och utvärdera på nytt. Upprepa var 6:e till var 12:e timme vid behov tills ICANS upphör eller återgått till utgångsvärden. Vid samtidigt CRS, behandla även med tocilizumab ^e .

Grad ^{a,b}	Symtombild ^b	Åtgärder
Grad 3	ICE-poäng^c 0-2 eller sänkt medvetande: vaknar endast vid taktil stimulering eller anfall, antingen: - ett kliniskt anfall, fokalt eller generaliserat som snabbt går över eller - icke-krampanfall på elektroencefalogram (EEG) som går över med intervention, eller förhöjt intrakraniellt tryck (intracranial pressure, ICP): fokalt/lokalt ödem på neuroavbildning	Sätt ut Ordspono permanent. - Stödjande vård enligt grad 1. - Dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme eller metylprednisolon 1 mg/kg intravenöst var 12:e timme^{f, g}. - Vid samtidigt CRS, behandla även med tocilizumab^e.
Grad 4	ICE-poäng^c 0 eller sänkt medvetande, antingen: - patienten går inte att väcka eller kräver kraftig eller upprepade taktil stimulering för att väckas eller - stupor eller koma eller anfall, antingen: - livshotande, långvarigt anfall (> 5 minuter) eller - upprepade kliniska eller elektriska anfall utan återgång till baslinjen däremellan - eller motoriska fynd: - djup fokalt motorisk svaghet som hemipares eller parapares - eller förhöjt intrakraniellt tryck (ICP)/cerebralt ödem med tecken/symtom såsom:	Sätt ut Ordspono permanent. - Överväg intensivvård enligt klinisk indikation, överväg mekanisk ventilation för att skydda luftvägarna. - Stödjande vård enligt grad 1. - Högdos-kortikosteroider^{f, g}. - Vid förhöjt intrakraniellt tryck (ICP)/cerebralt ödem, följ standardvårdsåtgärder för att kontrollera ICP; överväg neurokirurgisk konsultation. Vid samtidigt CRS, behandla även med tocilizumab^e.

Grad ^{a,b}	Symtombild ^b	Åtgärder
	• diffust cerebralt ödem på neuroavbildning, eller • decerebral eller dekortikal kroppsställning eller • förlamning av kranialnerv VI eller • papillödem eller • Cushings triad	
^a	ICANS-grad enligt konsensusgradering för ICANS från ASTCT.	
^b	ICANS-graden fastställs enligt den allvarligaste händelsen (ICE-poäng, medvetandenivå, anfall, motoriska fynd, förhöjt ICP/cerebralt ödem) som inte kan tillskrivas någon annan orsak.	
^c	Om patienten kan väckas och kan utföra ICE-bedömning ska följande bedömas: orientering (vilket år, månad, stad, sjukhus = 4 poäng), namngivning (namnge 3 föremål, t.ex. peka på en klocka, penna, knapp = 3 poäng), följa uppmaning (t.ex. ”håll upp 2 fingrar” eller ”blunda och räck ut tungan” = 1 poäng), skrivförmåga (förmågan att skriva en standardmening = 1 poäng) och uppmärksamhet (räkna baklänges från 100 med tio i taget = 1 poäng). Om patienten inte kan väckas och utföra ICE-bedömning (ICANS grad 4) = 0 poäng.	
^d	Vid dosfördröjning, se tabell 3 för information om hur Ordspono ska återupptas efter dosfördröjning.	
^e	Tocilizumab 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (ska inte överstiga 800 mg/dos).	
^f	Profylax med antifungala medel rekommenderas hos patienter som får kortikosteroider för behandling av CRS och/eller neurologisk toxicitet, enligt klinisk indikation.	
^g	Till exempel metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst i 3 dagar, följt av snabb nedtrappning.	

Andra biverkningar

Tabell 6: Dosändringar för andra biverkningar

Biverkning	Svårighetsgrad	Dosändringar av Ordspono
Infusionsrelaterade reaktioner	Grad 2	Avbryt och hantera på lämpligt sätt. Återuppta med en infusionshastighet på 50 % och öka enligt vad som tolereras.
	Grad 3	Avbryt och hantera enligt klinisk standardpraxis. Vänta i 24 timmar efter att händelsen upphört och upprepa dosen (minska med 50 % för doser ≥ 2 mg).
	Grad 4	Sätt ut permanent.
Infektioner	Graderna 1-4	Gör uppehåll med Ordspono hos patienter med aktiv infektion tills infektionen har försvunnit. ^a För grad 4, överväg permanent utsättning av Ordspono. ^a
Neurologisk toxicitet, exklusive ICANS	Grad 2 ^b och 3	Gör uppehåll med Ordspono tills symtomen på neurologisk toxicitet förbättras till grad 1 eller utgångsvärden. Ge stödjande behandling och överväg neurologisk utvärdering.
	Grad 4	Sätt ut Ordspono permanent.

Biverkning	Svårighetsgrad	Dosändringar av Ordspono
Tumörlyssyndrom	Grad 3 och 4	Gör uppehåll med Ordspono och hantera enligt klinisk standardpraxis. Efter fullständig återhämtning: - För doser $\leq 0,5$ mg, återuppta från 0,2 mg (cykel 1/dag 1). Om inget återfall sker, fortsätt med doseringsschemat enligt tabell 2. - För doser ≥ 2 mg, återuppta vid 50 % av den senaste dosen som givits. Om inget återfall sker, fortsätt med doseringsschemat enligt tabell 2 utan att hoppa över doser. - Om TLS återkommer, hantera enligt vägledningen i denna tabell. Bibehåll minst 2 dagar mellan flera doser i följd tills slutet av cykel 1.
Neutropeni	Absolut neutrofilantal lägre än $0,5 \times 10^9/l$	Gör uppehåll med Ordspono tills det absoluta neutrofilantalet är $0,5 \times 10^9/l$ eller högre. ^a
Trombocytopeni	Trombocytantal lägre än $50 \times 10^9/l$	Gör uppehåll med Ordspono tills trombocytantalet är $50 \times 10^9/l$ eller högre. ^a
Andra biverkningar	Annan biverkning av grad 3	Gör uppehåll med Ordspono tills fullständig återhämtning, återhämtning till grad 1 eller baslinjen och fortsätt sedan med dosering. ^a
	Annan biverkning av grad 4	Sätt ut permanent. Patienter med övergående laboratorieavvikelse av grad 4 kan återuppta behandlingen ^a efter återhämtning till grad 1 eller baslinjen.
Biverkningar har graderats enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.03 i Studie 1333 och version 5.0 i Studie 1625. ^a Vid dosfördröjning, se tabell 3 för rekommendationer om hur Ordspono ska återupptas efter dosfördröjning. ^b Typen av neurologisk toxicitet ska beaktas innan något beslut om uppehåll med Ordspono fattas.		

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Ordspono har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> 3-10 \times \text{ULN}$ oavsett ASAT). Inga dosrekommendationer kan göras för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ordspono för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ordspono är endast avsett för intravenös användning efter spädning.

- Den första cykeln av Ordspono administreras som en 4-timmars infusion. Om Ordspono tolereras vid Cykel 2/Dag 1 kan infusionstiden minskas till 1 timme för alla efterföljande doser. Se tabell 2.
- Ordspono ska administreras som en intravenös infusion genom en för detta ändamål avsedd infusions slang.
- Ordspono får inte administreras som intravenös push- eller bolusdos.
- Se tabell 1 för premedicinering och postmedicinering.
- För doser som inte tolereras, se tabellerna 4, 5 och 6 för vägledning om hanteringen.

Ordspono måste spädas med aseptisk teknik.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Kompatibla material för slangar beskrivs också i avsnitt 6.6. Det rekommenderas att använda ett polyetersulfonfilter (PES-filter) på 0,2 mikroner eller 5 mikroner

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras. Om en (human) albuminlösning används i de fall som föreslås i avsnitt 6.6, ska namn och tillverkningsnummer dokumenteras tydligt för att säkerställa fullständig spårbarhet.

Cytokinfrysättningssyndrom (CRS) och infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

Ordspono kan orsaka cytokinfrysättningssyndrom (CRS), vilket kan vara allvarligt eller livshotande (se avsnitt 4.8).

Kliniska tecken och symtom på CRS inkluderade, men var inte begränsade till, feber, hypotoni, hypoxi, takykardi, frossa, dyspné och huvudvärk. CRS-händelser inträffade huvudsakligen i Cykel 1. Övergående förhöjning av leverenzymerna har observerats hos patienter med CRS. Se avsnitten 4.2 och 4.8 för vägledning om övervakning och hantering av CRS.

Behandling enligt doseringsschemat för upptrappning ska initieras, premedicinering ska administreras för att minska risken för CRS och patienterna ska övervakas på lämpligt sätt för potentiell CRS med anledning av Ordspono. Schemat för upptrappningsdosering och premedicinering har fastställts för att minska risken för CRS och ska följas (se avsnitt 4.2).

Övervakning och hantering av CRS

Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på CRS under och efter administrering av Ordspono för omedelbar hantering och uppehålla sig i närheten av en kvalificerad vårdinrättning i minst 24 timmar efter administrering av varje dos inom ramen för Ordspono-upptrappningsregim och efter den första fullständiga dosen. Vid det första tecknet på CRS ska patienterna omedelbart utvärderas för slutenvård, hanteras enligt den vägledning som ges i tabell 4 och stödjande vård ska administreras. Upphåll med eller permanent utsättning av Ordspono ska baseras på svårighetsgrad. Patienterna ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om tecken eller symtom på CRS uppstår vid något tillfälle.

Patienter med CRS (eller andra biverkningar som försämrar medvetandet) ska utvärderas och uppmanas att inte köra bil och att avstå från att använda tunga eller potentiellt farliga maskiner tills det har upphört (se avsnitt 4.7).

Vissa manifestationer av infusionsrelaterade reaktioner (IRR) kan vara kliniskt omöjliga att särskilja från manifestationer av CRS. Vid IRR ska uppehåll med, bromsad infusionshastighet för eller permanent utsättning av Ordspono baseras på reaktionens svårighetsgrad (se avsnitt 4.2).

Allvarliga infektioner

Ordspono kan orsaka allvarliga eller dödliga infektioner (se avsnitt 4.8).

Övervakning och hantering av allvarliga infektioner

Patienterna ska övervakas före och under behandling med Ordspono för uppkomsten av möjliga bakteriella och svampinfektioner samt nya eller återaktiverade virusinfektioner och behandlas på lämpligt sätt. Ordspono ska inte administreras vid förekomst av aktiv infektion. Försiktighet ska iakttas vid övervägande av användning av Ordspono hos patienter med anamnes på återkommande eller kroniska infektioner. Administrera profylaktiska antimikrobiella medel enligt vad som är lämpligt.

Profylaktisk behandling för *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP) rekommenderas för alla patienter. Profylaktisk behandling rekommenderas för patienter med en anamnes på herpesvirusinfektioner och cytomegalovirusinfektioner (CMV). Antiviral behandling rekommenderas för patienter med positiv hepatit B-tyt antigen, hepatit B-kärnantikropp och/eller mätbar virusbelastning. Intravenöst immunglobulin (IVIG) ska övervägas enligt riktlinjer.

Febril neutropeni har rapporterats under behandling med Ordspono. Vid febril neutropeni ska patienterna utvärderas för infektion och hanteras med antibiotika, vätsketillförsel och annan stödjande vård, enligt lokala riktlinjer.

Gör uppehåll med Ordspono eller överväg permanent utsättning av Ordspono baserat på svårighetsgrad (se avsnitt 4.2).

Neurologisk toxicitet

Neurologiska toxiciteter, bl.a. immuneffektorcellsassocierat neurotoxicitetssyndrom (ICANS), afasi och encefalopati, som kan vara svåra, har inträffat efter behandling med Ordspono.

Övervakning och hantering av neurologiska toxiciteter

Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på neurologisk toxicitet, utvärderas och ges stödjande vård. Gör behandlingsuppehåll eller sätt ut Ordspono permanent baserat på svårighetsgrad (se avsnitt 4.2).

Patienterna ska rekommenderas att söka läkarvård om tecken eller symtom på neurologisk toxicitet uppkommer.

Tumörlyssyndrom (TLS)

TLS har rapporterats hos patienter som fått odronextamab (se avsnitt 4.8). Patienter med hög tumörbörda, högproliferativ tumörsjukdom eller nedsatt njurfunktion löper högre risk för tumörlyssyndrom. Patienter med ökad risk för TLS ska ges tillräcklig hydrering och profylaktisk behandling mot hyperurikemi (t.ex. allopurinol eller rasburikas) innan odronextamab administreras.

Övervakning och hantering av TLS

Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på TLS, inklusive blodkemi, och alla avvikelser ska hanteras omgående.

Pneumonit/interstitiell lungsjukdom (interstitial lung disease, ILD)

Pneumonit/ILD, som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats hos patienter som fått odronextamab och ska övervägas vid respiratoriska symtom där annan patogen orsak saknas.

Patientkort

I patientkortet beskrivs de vanliga tecknen och symtomen på CRS och neurologisk toxicitet, inklusive ICANS. Dessutom ges anvisningar om när en patient ska söka omedelbar läkarvård. Förskrivaren måste diskutera riskerna med Ordsponobehandling med patienten. Patienter ska få patientkortet, instrueras att alltid bära det med sig och visa det för alla sina vårdgivare.

Immunisering

Levande och/eller levande försvagade vacciner ska inte ges samtidigt med Ordspono. Inga studier har utförts på patienter som nyligen fått levande vacciner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Initiering av behandling med Ordspono orsakar en övergående förhöjning av cytokiner, som kan hämma CYP450-enzymaktiviteter. Den största risken är under Cykel 1 hos patienter som samtidigt får CYP450-substrat, särskilt sådana med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. warfarin, cyklosporin eller teofyllin). Vid initiering av behandling med Ordspono hos patienter som behandlas med CYP450-substrat med ett smalt terapeutiskt index, ska terapeutisk övervakning övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med Ordspono och i minst 6 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användning av Ordspono hos gravida kvinnor. Inga djurstudier vad gäller reproduktions- eller utvecklingstoxicitet har utförts med odronextamab. Det är känt att humant immunglobulin G (IgG) passerar placenta och därför har odronextamab potential att överföras från modern till fostret. Baserat på dess verkningsmekanism kan odronextamab orsaka fosterskada, inklusive B-cellslymfocytopeni, när det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 5.1). Ordspono rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det finns ingen information avseende om odronextamab utsöndras i bröstmjölk, effekterna av odronextamab på ammade spädbarn, eller effekterna på mjölkproduktionen. Det är känt att humant IgG kan utsöndras i bröstmjölk. Kvinnor ska avrådas från att amma under behandling med Ordspono och i minst sex månader efter den sista dosen på grund av den potentiella risken för allvarliga biverkningar hos ammade barn.

Fertilitet

Det finns inga humandata om odronextamabs effekter på fertiliteten. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter på manliga eller kvinnliga fortplantningsorgan eller fertilitetsparametrar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ordspono har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter med CRS (eller andra biverkningar som försämrar medvetandet) ska utvärderas och uppmanas att inte köra bil och att avstå från att använda tunga eller potentiellt farliga maskiner tills det har upphört.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste biverkningarna var cytokinfrisättningssyndrom (54 %), neutropeni (41 %), pyrexia (39 %), anemi (38%), trombocytopeni (27 %), diarré (24 %) och covid-19 (22 %).

De vanligaste svåra (NCI CTCAE grad ≥ 3) biverkningarna var neutropeni (34 %), anemi (19 %), trombocytopeni (13 %), lymfopeni (12 %), pneumoni (10 %), leukopeni (9 %), covid-19 (8 %), hypokalemi (6 %) och hyperglykemi (5 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var cytokinfrisättningssyndrom (14 %), lunginflammation (9 %), covid-19 (9 %) och feber (6 %).

Frekvensen av infusionsavbrott av Ordspono på grund av en biverkning var 16 %.

Frekvensen av behandlingsavbrott på grund av biverkningar var 14 %. De vanligaste biverkningarna som ledde till avbrott var covid-19 (2,4 %), pneumoni (1,3 %) och encefalopati (0,8 %).

Lista i tabellform över biverkningar

Om inget annat anges är frekvenserna av biverkningar baserade på frekvenser av biverkningar av alla orsaker som identifierats i en poolad säkerhetspopulation på 372 patienter som fick odronextamab som enda medel i två öppna multicenterstudier (studie 1333 och studie 1625), inkluderande 153 patienter med r/r FL och 219 patienter med r/r DLBCL. Exponeringen för odronextamab var 20,4 veckor i median (intervall: 0,4-195,7 veckor) (se avsnitt 5.1).

Två olika upptrappningsregimer användes under utvecklingen. Upptrappningsregimen modifierades för att minska risken för CRS efter att 175 patienter (74 med r/r FL och 101 med r/r DLBCL) rekryterades. Data för CRS och IRR rapporteras hos 197 patienter (79 med r/r FL och 118 med r/r DLBCL) som fick den rekommenderade dosregimen för upptrappning.

Biverkningarna anges nedan i tabell 7 enligt MedDRA-klassificering av organsystem (SOC) och frekvenskategorier. Frekvenser definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande frekvensordning enligt organsystem och föredragen term.

Tabell 7: Biverkningar hos patienter som behandlats med Ordspono

Klassificering av organsystem föredragen term	Alla grader	Graderna 3 eller 4
Infektioner och infestationer		
Covid-19-infektion ^a	Mycket vanliga	Vanliga
Pneumoni ^b	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Cytomegalovirusinfektion ^c	Mycket vanliga	Vanliga
Övre luftvägsinfektion ^d	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Urinvägsinfektion	Mycket vanliga	Vanliga
Herpesvirusinfektion ^e	Mycket vanliga	Vanliga

Klassificering av organsystem föredragen term	Alla grader	Graderna 3 eller 4
Luftvägsinfektion ^f	Vanliga	Vanliga
Svampinfektion ^g	Vanliga	Mindre vanliga
Sinuit	Vanliga	Mindre vanliga
Sepsis ^h	Vanliga	Vanliga
Bakteriemi	Vanliga	Vanliga
Blodet och lymfsystemet		
Anemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Neutropeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Trombocytopeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Leukopeni	Mycket vanliga	Vanliga
Lymfopeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Febril neutropeni	Vanliga	Vanliga
Immunsystemet		
Cytokinfrisättningssyndrom ⁱ	Mycket vanliga	Vanliga
Metabolism och nutrition		
Hypokalemi	Mycket vanliga	Vanliga
Minskad aptit	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Hyperglykemi	Mycket vanliga	Vanliga
Hyponatremi	Mycket vanliga	Vanliga
Hypofosfatemi	Mycket vanliga	Vanliga
Hypomagnesemi	Vanliga	Inte rapporterat
Hypoalbuminemi	Vanliga	Mindre vanliga
Tumörlyssyndrom	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Psykiatriska tillstånd		
Sömnlöshet	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Förändringar i psykiskt status ^j	Vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Perifer neuropati	Vanliga	Mindre vanliga
Afasi ^k	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Neurotoxicitet	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Immuneffektorcellsassocierat neurotoxicitetssyndrom	Mindre vanliga	Inte rapporterat
Hjärtat		
Takykardi	Vanliga	Vanliga
Blodkärl		
Hypotoni	Mycket vanliga	Vanliga

Klassificering av organsystem föredragen term	Alla grader	Graderna 3 eller 4
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Hosta	Mycket vanliga	Inte rapporterat
Dyspné	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Interstitiell lungsjukdom	Vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen		
Diarré	Mycket vanliga	Vanliga
Illamående	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Buksmärtan ^m	Mycket vanliga	Vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga	Inte rapporterat
Kräkningar	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad		
Utslag ⁿ	Mycket vanliga	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Muskuloskeletal smärta	Mycket vanliga	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Pyrexia	Mycket vanliga	Vanliga
Utmattning ^o	Mycket vanliga	Vanliga
Ödem ^p	Mycket vanliga	Vanliga
Undersökningar och provtagningar		
Förhöjt alaninaminotransferas	Mycket vanliga	Vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas	Mycket vanliga	Vanliga
Förhöjt gammaglutamyltransferas	Vanliga	Vanliga
Förhöjt blodbilirubin	Vanliga	Vanliga
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		
Infusionsrelaterad reaktion ⁱ	Mycket vanliga	Vanliga
Biverkningar graderades baserat på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03 i studie 1333 och version 5.0 i studie 1625. CRS graderades enligt konsensuskriterierna från American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee et al., 2019). ^a Inkluderar covid-19 och covid-19-pneumoni. ^b Inkluderar bakteriell, svamp- och viruspneumoni, inklusive CMV och PJP. ^c Inkluderar CMV-infektioner, återaktivering och viremi. ^d Inkluderar nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och virusinfektion i övre luftvägarna. ^e Inkluderar herpesvirusinfektion och herpes zoster. ^f Inkluderar bakterie- och virusinfektioner. ^g Inkluderar systemiska infektioner, slemhinneinfektioner och svampinfektioner i hud. ^h Inkluderar bakteriell sepsis, pseudomonassepsis, sepsis och septisk chock. ⁱ CRS- och IRR-händelser rapporterades enligt provarens gottfinnande med riktlinjer baserade på tid för förekomst från och med infusionsstart. Data för dessa händelser rapporteras hos patienter som behandlades enligt den rekommenderade dosregimen för upptrappning (N = 197).		

Klassificering av organsystem föredragen term	Alla grader	Graderna 3 eller 4
j	Inkluderar förändringar i psykiskt tillstånd, kognitiv störning, encefalopati, somnolens, förvirringstillstånd, uppmärksamhetsstörning och desorientering.	
k	Inkluderar afasi och dysartri.	
l	Bedömning av poäng för immuneffektorcellsassocierad encefalopati (ICE) utfördes inte systematiskt.	
m	Inkluderar utspänd buk, bukbesvär, buksmärta, nedre buksmärta och övre buksmärta.	
n	Inkluderar dermatit, erytem, makulopapulärt utslag, kliande utslag och toxiska hudutslag.	
o	Inkluderar asteni, utmattning, sjukdomskänsla och letargi.	
p	Inkluderar lokaliserat ödem, generaliserat ödem och lungödem.	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

Hos patienter med r/r FL som behandlades med den rekommenderade dosregimen för upptrappning var frekvensen av CRS 58 %, inklusive CRS av grad 1 (47 %), CRS av grad 2 (10 %) och CRS av grad 3 (1,3 %). Recidiverande CRS förekom hos 32 % av patienter med r/r FL. Hos patienter med r/r DLBCL som behandlades med den rekommenderade dosregimen för upptrappning var frekvensen av CRS 52 %, inklusive CRS av grad 1 (35 %), CRS av grad 2 (16 %) och CRS av grad 3 (0,8 %). Recidiverande CRS förekom hos 20 % av patienter med r/r DLBCL.

Hos patienter med r/r FL eller r/r DLBCL (kombinerat) som behandlades med den rekommenderade dosregimen för upptrappning upplevde 24 % CRS efter Cykel 1/Dag 1 eller Dag 2, 29 % upplevde CRS efter Cykel 1/Dag 8 eller Dag 9, och 26 % upplevde CRS efter Cykel 1/Dag 15 eller Dag 16. Från och med Cykel 2 upplevde 22 % av patienterna CRS. Från och med Cykel 3 upplevde 4,6 % av patienterna CRS. Med fortsatt dosering av Ordspono minskade incidensen och svårighetsgraden av CRS.

Av de patienter som upplevde CRS hade 96 % en initial CRS-händelse under upptrappningsdoseringen eller med den första 80 mg-dosen för r/r FL eller 160 mg-dosen för r/r DLBCL. 3,7 % upplevde sin första CRS-händelse efter sin andra 80 mg-dos för r/r FL eller 160 mg-dos för r/r DLBCL.

Mediantiden till debut av CRS från slutet av infusionen för alla doser i den kombinerade gruppen av patienter som behandlades med den rekommenderade dosregimen för upptrappning var 19,8 timmar (intervall: -3,4 timmar till 9 dagar). Mediantiden till debut av CRS från slutet av infusionen i Cykel 1/Dag 1 eller Dag 2 var 6 timmar (intervall: -2,4 timmar till 4 dagar), Cykel 1, Dag 8 eller Dag 9 var 22 timmar (intervall: 3,7 timmar till 5 dagar) och Cykel 1/Dag 15 eller Dag 16 var 22 timmar (intervall: -3,4 timmar till 9 dagar). Övergående förhöjda leverenzym (ALAT eller ASAT > 3 x ULN) inträffade samtidigt som CRS hos 6,5 % av patienterna med CRS. En patient (0,5 %) avbröt på grund av CRS.

99 % av CRS-händelserna upphörde och mediandurationen för CRS var 2 dagar (intervall: 1-10 dagar).

24 % av patienterna som behandlades med den rekommenderade dosregimen för upptrappning fick tocilizumab, 26 % fick kortikosteroider och 13 % fick både tocilizumab och kortikosteroider för att behandla CRS.

Slutenvård på grund av CRS inträffade hos 14 % av patienterna som behandlades med den rekommenderade dosregimen för upptrappning och mediandurationen var 2,0 dagar (intervall 1,0-9,0 dagar).

Allvarliga infektioner

Bland 153 patienter med r/r FL som fick Ordspono förekom allvarliga infektioner hos 44 %, med infektioner av grad 3 hos 27 % och infektioner av grad 4 hos 2,6 % av patienterna. Infektioner som var dödliga inom 90 dagar efter den sista dosen förekom hos 8 % (13/153) av patienterna och av dessa infektioner berodde 62 % (8/13) på covid-19-infektion. De vanligaste allvarliga infektionerna av grad 3 eller högre var covid-19 (9 %), lunginflammation (8 %), covid-19-pneumoni (7 %), cytomegalovirusinfektion (3,3 %), urinvägsinfektion (2,6 %), sepsis (2,6 %) och reaktivering av cytomegalovirusinfektion (2,0 %).

Bland 219 patienter med r/r DLBCL som fick Ordspono förekom allvarliga infektioner hos 33 %, med infektioner av grad 3 hos 20 % och infektioner av grad 4 hos 0,9 % av patienterna. Infektioner som var dödliga inom 90 dagar efter den sista dosen förekom hos 9 % (19/219) av patienterna och av dessa infektioner berodde 42 % (8/19) på covid-19-infektion. De vanligaste allvarliga infektionerna av grad 3 eller högre var pneumoni (10 %), covid-19 (6 %), *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (3,7 %), sepsis (3,2 %) och covid-19-pneumoni (2,7 %).

Neurologisk toxicitet

Bland 372 patienter med r/r DLBCL som fick Ordspono var de vanligaste neurologiska toxiciteterna oavsett grad huvudvärk (13 %), yrsel (8%), oro (4,3 %) och förvirring (3,5 %) och encefalopati (3 %). Neurologiska biverkningar av grad 3 eller 4 förekom hos 7 % av patienterna. ICANS (grad 2) rapporterades hos en patient (0,3%).

Tumörlyssyndrom

Bland 372 patienter med r/r DLBCL som fick Ordspono rapporterades TLS hos 0,5 % av patienterna (N = 2); båda händelserna var av grad 3. Debuten av TLS inträffade vid dessa händelser på Dag 2 och Dag 7, och båda upphörde inom 2 dagar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser vid mer än två gånger den rekommenderade dosen har rapporterats hos patienter som tar Ordspono. Några av dessa patienter upplevde symtom som överensstämmer med de kända riskerna med Ordspono (se avsnitt 4.8). Vid överdosering ska patienter övervakas noggrant för tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel; andra monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, ATC-kod: ännu ej tilldelad

Verkningsmekanism

Odronextamab är en human IgG4-baserad bispecifik antikropp som binder till CD20, ett B-cellsytantigen som finns på normala och maligna B-celler och CD3, ett T-cellsantigen som förknippas med T-cellsreceptorkomplexet. Samtidigt engagemang av båda odronextamabs armar resulterar i bildning av en synaps mellan T-cellen och den CD20-uttryckande cellen, vilket resulterar i T-cellsaktivering och generering av polyklonal cytotoxisk T-cellsrespons, vilket leder till omdirigerad lysning av målcellerna, inklusive maligna B-celler.

Farmakodynamisk effekt

Antal cirkulerande B-celler

Efter administrering av de rekommenderade doserna av odronextamab minskade medianantalet av cirkulerande B-celler till ej detekterbara nivåer (< 1 celler/mikroliter) vid Vecka 4 (Cykel 2/Dag 1, efter den första dosen på 80 mg för r/r FL eller 160 mg dos för r/r DLBCL) som administrerades till patienter som hade detekterbara B-celler vid baslinjen. B-cellsuttömningen bibehölls medan patienterna stod kvar på behandling.

Cytokinkoncentration

Koncentrationer av cytokiner (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α och IFN- γ) i serum mättes. Övergående förhöjning av cirkulerande cytokiner observerades vid dosnivåer på 0,2 mg och högre. Efter administrering av den rekommenderade dosregimen med upptrappning av odronextamab observerades den högsta förhöjningen av systemiska cytokinkoncentrationer inom 24 timmar efter varje intravenös infusion i Cykel 1, vanligen observerat under de första två veckorna. De förhöjda cytokinkoncentrationerna återgick i allmänhet till baslinjen före nästa infusion under den perioden för dosupptrappning (Cykel 1). Begränsad cytokinfrisättning observerades efter efterföljande doser.

Immunogenicitet

Under behandling i studie 1625 och studie 1333 upptäcktes anti-odronextamab-antikroppar (ADA) hos 1,5 % (6/400) av patienterna. Inga neutraliserande antikroppar observerades. Inga tecken på ADA-inverkan på farmakokinetik eller säkerhet observerades, men data är fortfarande begränsade.

Klinisk effekt och säkerhet

Recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (r/r FL)

Effekten av Ordspono utvärderades hos 128 patienter med r/r FL (baserat på WHO:s klassificering från 2017) i en öppen, icke-randomiserad, multikohortstudie som utfördes på flera center: studie 1625. Studien inkluderade vuxna patienter med histologiskt bekräftat follikulärt lymfom av grad 1-3a, vars sjukdom recidiverade eller blev refraktär efter minst 2 tidigare systemiska behandlingslinjer, inklusive en anti-CD20-antikropp och ett alkylerande medel. Denna studie inkluderade patienter med adekvat benmärgs- och organfunktion. Studien exkluderade patienter med involvering av centrala nervsystemet (CNS) eller tidigare allogen stamcellstransplantation.

Efter upptrappningsdosering i Cykel 1 behandlades patienterna med Ordspono 80 mg varje vecka fram till slutet av Cykel 4 följt av 160 mg varannan vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Patienter som upprätthöll fullständig respons (CR) i 9 månader växlade från underhållsdosering på 160 mg varannan vecka till 160 mg var fjärde vecka.

Bland de 128 patienterna med r/r FL i studie 1625 var medianåldern 61 år (intervall: 22-84), 38 % var 65 år eller äldre, 53 % var män, 62 % var vita, 27 % var asiater, 51 % med 0 poäng för prestationsstatus enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) och 48 % med ECOG PS 1. Medianantalet tidigare behandlingar var 3 (intervall 2-13), 72 % av patienterna hade sjukdom som var refraktär mot den sista behandlingslinjen, 74 % var refraktära mot en anti-CD20-antikropp i en tidigare behandlingslinje och 42 % var dubbelrefraktära (mot anti-CD20-antikropp och alkylerande medel) i alla behandlingslinjer. Fjorton procent (14 %) av patienterna hade fått en tidigare PI3K-hämmare, 13 % hade fått tidigare lenalidomid i kombination med rituximab, 26 % hade en poäng på internationellt prognostiskt index för follikulärt lymfom (FLIPI) på 2 (intermediärt) och 58 % hade en FLIPI-poäng på 3-5 (högt), 14 % hade bulkig sjukdom, 49 % hade progredierat inom 24 månader (POD24) och 30 % hade genomgått en tidigare hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).

Effekt fastställdes baserat på det primära effektnätresultatmättet för objektiv responsfrekvens (ORR) och det sekundära effektnätresultatmättet för responsduration (DOR) enligt utvärdering av en oberoende central granskningskommitté (IRC) med användning av Lugano-kriterierna från 2014 (se tabell 8).

Tabell 8: Effektnätresultat hos patienter med r/r FL i Studie 1625

Resultatmätt för effekt	Ordspono (N = 128)
Objektiv responsfrekvens (ORR), % (n) (95 % KI)	80 % (103) (73; 87)
Frekvens för fullständig respons (CR), % (n) (95 % KI)	73 % (94) (65; 81)
Frekvens för partiell respons (PR), % (n) (95 % KI)	7 % (9) (3,3; 13)
Responsduration (DOR)^a	N = 103
Patienter med händelse, % (n)	42 % (43)
Median, månader (95 % KI)	23 (18; NE)
Varaktighet för fullständig respons (DOCR)^b	N = 94
Patienter med händelse, % (n)	38 % (36)
Median, månader (95 % KI)	25 (20; NE)
KI = konfidensintervall; K-M = Kaplan-Meier; NE = ej uppskattningsbart (Not estimable).	
^a DOR definieras som tiden från den initiala förekomsten av en dokumenterad PR eller CR tills patienten upplever en händelse (dokumenterad sjukdomsprogress eller dödsfall av vilken orsak som helst, beroende på vilket som inträffar först).	
^b DOCR definieras som tiden från den initiala förekomsten av en dokumenterad CR tills patienten upplever en händelse (dokumenterad sjukdomsprogress eller dödsfall av vilken orsak som helst, beroende på vilket som inträffar först).	

Den första responsutvärderingen skedde efter 12 veckor. Mediantiden till första respons var 2,7 månader (intervall: 1,8-7,9 månader) och mediantiden till första fullständiga respons var 2,7 månader (intervall: 2,3-7,9 månader).

Medianuppföljningen för DOR var 17,6 månader (95 % KI: 14,8; 29 månader).

Recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (r/r DLBCL)

Effekten av Ordspono utvärderades hos 187 patienter med r/r DLBCL (baserat på WHO:s klassificering från 2017) i två öppna, icke-randomiserad, multikohortstudier som utfördes på flera center: Studie 1625 (n = 127) och studie 1333 (n = 60). Båda studierna inkluderade vuxna patienter med r/r DLBCL efter minst 2 tidigare systemiska behandlingslinjer, inklusive en anti-CD20-antikropp och ett alkyliserande medel. Studie 1333 inkluderade patienter som progredierade efter CAR-T-behandling. Båda studierna inkluderade patienter med adekvat benmärgs- och organfunktion. Båda studierna exkluderade patienter med involvering av centrala nervsystemet (CNS) eller tidigare allogen stamcellstransplantation.

Efter upptrappningsdosering i Cykel 1 behandlades patienterna med Ordspono 160 mg varje vecka fram till slutet av Cykel 4 följt av 320 mg varannan vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Patienter som upprätthöll CR i 9 månader växlade från underhållsdosering på 320 mg varannan vecka till 320 mg var fjärde vecka.

Studie 1625: r/r DLBCL CAR-T-behandlingsnaiva

Bland de 127 patienterna med r/r DLBCL i studie 1625 var medianåldern 67 år (intervall: 24-88), 57 % var 65 år eller äldre, 60 % var män, 48 % var vita, 42 % var asiater, 32 % med ECOG PS 0 och

68 % med ECOG PS 1. Medianantalet tidigare behandlingar var 2 (intervall: 2-8). Diagnosen var de novo-DLBCL hos 76 %, DLBCL som omvandlats från indolent lymfom hos 19 % och Richters transformation hos 6 %. Av dessa patienter, hade 87 % en sjukdom som var refraktär mot den sista behandlingslinjen, 55 % hade primär refraktär sjukdom, 91 % hade DLBCL ej ytterligare specificerad (NOS), 9 % hade höggradigt B-cellslymfom med dubbelträff eller trippelträff för gen-omarrangemang (MYC med BCL2 -och/eller BCL6-omarrangemang), 56 % hade ett internationellt prognostiskt index (IPI) på 3 (hög-intermediärt) till 5 (högt), 44 % hade aktiverat B-cellsliknande (ABC) DLBCL/icke-germinal-center B-cellsliknande (icke-GCB) DLBCL, 78 % var refraktära mot en anti-CD20-antikropp i en tidigare behandlingslinje, 65 % var dubbelrefraktära (mot anti-CD20-antikropp och alkylterande medel) i alla behandlingslinjer och 17 % hade tidigare genomgått HSCT.

Effekt fastställdes baserat på det primära effektresultatmättet för objektiv responsfrekvens (ORR) och det sekundära effektresultatmättet för responsduration (DOR) enligt utvärdering av en oberoende central granskningskommitté (IRC) med användning av Lugano-kriterierna från 2014 (se tabell 9).

Tabell 9: Effektresultat hos patienter med r/r DLBCL i studie 1625

Resultatmätt för effekt	Ordspono (N = 127)
Objektiv responsfrekvens (ORR), % (n) (95 % KI)	52 % (66) (43; 61)
Frekvens för fullständig respons (CR), % (n) (95 % KI)	31 % (40) (24; 40)
Frekvens för partiell respons (PR), % (n) (95 % KI)	20 % (26) (14; 29)
Responsduration (DOR)^a	N = 66
Patienter med händelse, % (n)	61 % (40)
Median, månader (95 % KI)	11 (5; 25)
Varaktighet för fullständig respons (DOCR)^b	N = 40
Patienter med händelse, % (n)	50 % (20)
Median, månader (95 % KI)	18 (10; NE)
KI = konfidensintervall; K-M = Kaplan-Meier; NE = ej uppskattningsbart (Not estimable). ^a DOR definieras som tiden från den initiala förekomsten av en dokumenterad PR eller CR tills patienten upplever en händelse (dokumenterad sjukdomsprogress eller dödsfall av vilken orsak som helst, beroende på vilket som inträffar först). ^b DOCR definieras som tiden från den initiala förekomsten av en dokumenterad CR tills patienten upplever en händelse (dokumenterad sjukdomsprogress eller dödsfall av vilken orsak som helst, beroende på vilket som inträffar först).	

Den första responsutvärderingen skedde efter 12 veckor. Mediantiden till första respons var 2,6 månader (intervall: 0,8-6,4 månader) och mediantiden till första fullständiga respons var 2,6 månader (intervall: 1,4-8,1 månader).

Medianuppföljningen för DOR var 30 månader (95 % KI: 14,7; 32,2 månader).

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

I studie 1333 var, av de 60 patienter med r/r DLBCL som recidiverade eller var refraktära mot CAR-T-behandling, medianåldern 63 år (intervall: 27-82), 45 % var 65 år eller äldre, 65 % var män, 77 % var vita, 3,3 % var svarta, 8 % var asiater, 23 % med ECOG PS 0, och 77 % med ECOG PS 1. Medianantalet systemiska tidigare behandlingar var 3 (intervall: 2-9) och 72 % var refraktära mot CAR-T för alla behandlingslinjer.

Effekt fastställdes baserat på det primära effektnätresultatmättet för objektiv responsfrekvens (ORR) och det sekundära effektnätresultatmättet för responsduration (DOR) enligt utvärdering av en oberoende central granskningskommitté (IRC) med användning av Lugano-kriterierna från 2014 (se tabell 10).

Tabell 10: Effektnätresultat hos patienter med r/r DLBCL i studie 1333

Resultatmätt för effekt	Ordspono (N = 60)
Objektiv responsfrekvens (ORR), % (n) (95 % KI)	48 % (29) (35; 62)
Fullständig respons (CR), % (n) (95 % KI)	32 % (19) (20; 45)
Partiell respons (PR), % (n) (95 % KI)	17 % (10) (8; 29)
Responsduration (DOR)^a	N = 29
Patienter med händelse, % (n)	38 % (11)
Median, månader (95 % KI)	15 (3; NE)
KI = konfidensintervall; K-M = Kaplan-Meier; NE = ej uppskattningsbart (Not estimable). ^a DOR definieras som tiden från den initiala förekomsten av en dokumenterad PR eller CR tills patienten upplever en händelse (dokumenterad sjukdomsprogress eller dödsfall av vilken orsak som helst, beroende på vilket som inträffar först).	

Medianuppföljningen för DOR var 15 månader (95 % KI: 4,3; 16,3 månader).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ordspono för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av mogna B-cells maligniteter (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken (PK) för odronextamab karakteriserades hos patienter med non-Hodgkins lymfom av B-cellstyp (B-NHL) över ett dosintervall från 0,03 mg till 320 mg efter intravenös infusion. Under perioden med upptrappad dosering är odronextamabs disposition koncentrations- och tidsberoende. Allteftersom dosnivåer ökar med fortsatt behandling till ≥ 80 mg, blir den farmakokinetiska profilen för odronextamab linjär och dosproportionell vid steady-state. Exponeringsparametrarna vid doser ≥ 80 mg var ungefär dosproportionella (se tabell 11). Farmakokinetiken var liknande i de B-NHL-patientpopulationer som utvärderades.

Tabell 11: Förutspådda exponeringsparametrar för rekommenderad dos för odronextamab

	C_{max} (mg/l) ^a	C_{trough} (mg/l) ^a	AUC τ (mg*dag/l) ^{a,b}
Follikulärt lymfom			
80 mg varje vecka (Vecka 12, Cykel 4, Dag 15)	44,7 (18,4; 71,4)	28,8 (8,55; 47,9)	238 (88,1; 389)
160 mg varannan vecka (steady-state, Vecka 24-26)	67,9 (29,8; 105)	32,6 (6,95; 55,6)	600 (216; 954)
Diffust storcelligt B-cellslymfom			
160 mg varje vecka	98,2 (49,2; 151)	66,9 (27,6; 103)	544 (254; 825)

	C_{max} (mg/l)^a	C_{trough} (mg/l)^a	AUC_τ (mg*dag/l)^{a,b}
(Vecka 12, Cykel 4, Dag 15)			
320 mg varannan vecka (steady-state, Vecka 24-26)	147 (82,2; 223)	77,9 (35,2; 126)	1 380 (672; 2 090)
^a Värdena är medianvärden och 5:e och 95:e percentilen från en simulering av 507 patienter med B-NHL.			
^b AUC _τ för det specificerade doseringsintervallet.			

Distribution

Det uppskattade geometriska medelvärdet (variationskoefficient i %) (CV) av distributionsvolymen vid steady-state (V_{dss}) för odronextamab är 9,34 l (CV % 48,5).

Metabolism

Odronextamab förväntas metaboliseras till små peptider via katabola banor.

Eliminering

Eliminering av odronextamab medieras av två parallella processer, en linjär, icke-saturerbar katabol process och en icke-linjär, saturerbar målmedierad bana, med högre clearance vid lägre doser.

Efter administrering av den sista dosen på 160 mg en gång varannan vecka vid steady-state var tiden för att nå en nedre kvantifieringsgräns (LLOQ) (0,00313 mg/l) 19 veckor och tiden för att nå 1 % av medianvärdet för C_{max} på 160 mg en gång varannan vecka var 12 veckor.

Efter administrering av den sista dosen på 320 mg en gång varannan vecka vid steady-state var tiden för att nå LLOQ (0,00313 mg/l) 24 veckor och tiden för att nå 1 % av medianvärdet för C_{max} på 320 mg en gång varannan vecka var 16 veckor.

Särskilda populationer

Inga kliniskt relevanta skillnader i exponering för odronextamab observerades baserat på ålder (22-89 år; N = 507), kön, ras [vit (N = 316), asiatisk (N = 129), eller svart (N = 7)], kroppsvikt, nedsatt njurfunktion eller lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Den populationsfarmakokinetiska analysen av odronextamab visade att kreatininclearance (*creatinine clearance*, CrCL) inte påverkar farmakokinetiken för odronextamab. Inga kliniskt relevanta skillnader i exponering för odronextamab observerades hos patienter med normal njurfunktion och med lindrigt (N = 178; CrCL ≥ 60 till < 90 ml/min), måttligt (N = 110; CrCL ≥ 30 till < 60 ml/min) och svårt (N = 4; CrCL ≥ 15 till < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniskt relevanta skillnader i exponering för odronextamab observerades hos patienter med normal leverfunktion och med lindrigt (N = 78; totalt bilirubin > ULN till 1,5 x ULN eller ASAT > ULN) och måttligt (N = 5; totalt bilirubin > 1,5 till 3 x ULN och varje ASAT) nedsatt leverfunktion. Effekterna av svårt (totalt bilirubin > 3 till 10 x ULN och varje ASAT) nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för odronextamab är okända.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga studier avseende karcinogenicitet eller gentoxicitet har utförts med odronextamab.

Inga specifika studier har utförts för att utvärdera potentiella effekter av odronextamab på fertilitet. Inga negativa effekter på manliga eller kvinnliga fortplantningsorgan och inga effekter på sädesvätskeanalys eller menstruationsperiodicitet observerades i en 16-veckors toxikologistudie med upprepad dos hos cynomolgusapor.

Inga djurstudier avseende utvecklingstoxicitet har utförts med odronextamab. Baserat på dess verkningsmekanism kan odronextamab orsaka B-cellslymfocytopeni hos foster som kan vara skadligt för fostret samt övergående CRS som kan vara skadligt för upprätthållande av graviditet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
Sackaros
Polysorbat 80 (E433)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Lösning efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för Ordspono infusionsvätska, lösning efter spädning enligt följande:

- i kylskåp (2°C-8°C) för alla doser i upp till 24 timmar.
- vid rumstemperatur (20°C-25°C) i upp till 6 timmar för dosen på 0,2 mg med albumin (humant).
- vid rumstemperatur (20°C-25°C) i upp till 12 timmar för doser på 0,5 mg eller mer.

Kassera infusionsvätska, lösning efter spädning om förvaringstiden överskrider dessa gränser.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider under användning och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2°C-8°C, såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 ml genomskinlig injektionsflaska av typ I-glas, med en grå klorobutylpropp med beläggning och ett förseglingslock av aluminium med ett mörkblått snäpplock.

Injektionsflaskan innehåller 2 mg odronextamab i 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

80 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

10 ml genomskinlig injektionsflaska av typ I-glas, med en grå klorobutylpropp med beläggning och ett förseglingslock av aluminium med ett ljusgrönt snäpplock.

Injektionsflaskan innehåller 80 mg odronextamab i 4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

320 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

20 ml genomskinlig injektionsflaska av typ I-glas, med en grå klorobutylpropp med beläggning och ett förseglingslock av aluminium med ett vitt snäpplock.

Injektionsflaskan innehåller 320 mg odronextamab i 16 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna försiktighetsåtgärder

Korrekt aseptisk teknik ska iakttas under hanteringen av detta läkemedel. Ordspono innehåller inget konserveringsmedel och är endast avsett för engångsbruk. Kassera all oanvänd lösning som finns kvar i injektionsflaskan. Får ej skakas.

Instruktioner för spädning

Inspektera visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Ordspono är en klar till lätt opaliserande, färglös till blekgul lösning. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.

Beredning av 0,2 mg-dos

- Bered albumin (humant) i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i en 100 ml intravenös infusionspåse [polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO)] enligt tabell 12 nedan.
 - **Anmärkning:** Albumin (humant) krävs endast för dosen på 0,2 mg för att förhindra adsorption av odronextamab till det intravenösa filtret. När albumin (humant) används, se avsnitt 4.4.
- Den slutliga koncentrationen av albumin (humant) bör vara 0,04 %.

Tabell 12: Exempel på koncentration av albumin (humant) och volymer som krävs för dosen på 0,2 mg

Koncentration av albumin (humant) ^a	Volym av albumin (humant) som ska tillsättas till en påse med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektions-/infusionsvätska, lösning
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml
^a Albumin (humant): använd en koncentration som finns tillgänglig lokalt. Exempelen omfattar, men är inte begränsade till, följande styrkor: 5 %, 20 % eller 25 %.	

- Blanda albumin (humant) och natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning genom att försiktigt vända upp och ner. Får ej skakas.
- Ta 1 injektionsflaska med 2 mg Ordspono.
- Dra upp 0,1 ml från injektionsflaskan med 2 mg Ordspono med hjälp av en 1 ml-spruta och tillsätt i den beredda infusionspåsen på 100 ml.
- Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända på infusionspåsen. Får ej skakas.

Beredning av 0,5 mg-dos

- Ta fram en 50 ml påse för intravenös infusion (PVC eller PO) som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Ta 1 injektionsflaska med 2 mg Ordspono.
- Dra upp 0,25 ml från injektionsflaskan med 2 mg Ordspono med hjälp av en 1 ml-spruta och tillsätt i infusionspåsen på 50 ml.
- Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända på infusionspåsen. Får ej skakas.

Beredning av 1 mg eller högre dos

- Ta fram en 50 ml eller 100 ml påse för intravenös infusion (PVC eller PO) som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Ta fram det antal injektionsflaskor som behövs och dra upp lämplig mängd Ordspono.
 - Se tabell 13 för den specifika volymen för den avsedda dosen.
 - Se tabell 14 för den specifika volymen för dosändringar (se avsnitt 4.2).
- Tillsätt lämplig volym Ordspono i påsen för intravenös infusion.
- Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända på infusionspåsen. Får ej skakas.

Sammanfattande tabeller för spädning före administrering

Tabell 13: Ordsponovolymer för tillsats till infusionspåsen (standarddoser)

Ordspono-dos (mg)	Mängd Ordspono per injektionsflaska (mg)	Koncentration i injektionsflaska (mg/ml)	Total volym av Ordspono för att bereda dosen (ml)	Albumin (humant) krävs	Volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) i påse för injektions-/infusionsvätska, lösning (PO eller PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Ja	100
0,5	2	2	0,25	Nej	50
2	2	2	1	Nej	50 eller 100
10	2	2	5	Nej	50 eller 100
80	80	20	4	Nej	50 eller 100
160	80	20	8	Nej	50 eller 100
320	320	20	16	Nej	50 eller 100

Tabell 14: Andra Ordspono-volymer för tillsats till infusionspåsen för dosändringar

Ordspono-dos (mg)	Mängd Ordspono per injektionsflaska (mg)	Koncentration i injektionsflaska (mg/ml)	Total volym av Ordspono (ml)	Albumin (humant) krävs	Volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) i påse för injektions-/infusionsvätska, lösning (PO eller PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Nej	50 eller 100
5	2	2	2,5	Nej	50 eller 100
40	80	20	2	Nej	50 eller 100

För förvaringsförhållanden avseende den spädda lösningen i infusionspåsar, se avsnitt 6.3.

Administreringsätt

Ordspono är endast avsett för intravenös användning efter spädning. Ordspono måste spädas med hjälp av aseptisk teknik.

- Den första cykeln av Ordspono administreras som en 4-timmars infusion. Om Ordspono tolereras vid Cykel 2, Dag 1, kan infusionstiden minskas till 1 timme för alla efterföljande doser.
- Ordspono får inte administreras som intravenös push- eller bolusdos.
- Se tabell 1 för premedicinering och postmedicinering.
- För doser som inte tolereras, se tabellerna 4, 5 och 6 för vägledning om hantering.

Efter spädning enligt instruktionerna ovan, administrera Ordspono enligt följande:

- Anslut den beredda intravenösa infusionspåsen som innehåller den slutliga Ordspono-lösningen till ett infusionsaggregat tillverkat av polyvinylklorid (PVC), polyetylenbelagd (PE-belagd) PVC eller polyuretan (PU). Det rekommenderas att använda ett polyetersulfonfilter (PES-filter) på 0,2 mikroner eller 5 mikroner.
- Fyll upp hela aggregatet och slangen med Ordspono.
- Blanda inte Ordspono med andra läkemedel och administrera inte samtidigt andra läkemedel genom samma intravenösa infart.
- När Ordspono-infusionen är klar ska infusionsslangen spolas med tillräcklig mängd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att hela innehållet i infusionspåsen har administrerats.

Kassering

Utsläppet av läkemedel i miljön ska minimeras. Läkemedel ska inte kastas i avloppet och eller bland hushållsavfall.

Följande punkter ska strikt följas när det gäller användning och kassering av sprutor och annat medicinskt stickande/skärande avfall:

- Nålar och sprutor får aldrig återanvändas.
- Placera alla använda nålar och sprutor i en behållare för stickande/skärande avfall (punktionssäker engångsbehållare).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place

Dublin 2
D02 HH27
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att alla patienter/vårdare som förväntas använda Ordspono har tillgång till/tillhandahålls patientkortet i varje medlemsstat där Ordspono marknadsförs. Patientkortet informerar och förklarar riskerna för cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och neurologisk toxicitet, inklusive immuneffektorcellsassocierat neurotoxicitetssyndrom (ICANS). Patientkortet innehåller också viktig information för hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienten om att patienten får Ordspono som kan orsaka CRS och neurologisk toxicitet, inklusive ICANS.

- **Patientkortet** ska innehålla följande viktiga budskap:
 - En beskrivning av de huvudsakliga tecknen och symtomen på CRS och neurologisk toxicitet, inklusive ICANS.
 - En påminnelse om att patienterna ska instrueras att uppehålla sig i närheten av en kvalificerad vårdinrättning i minst 24 timmar efter administrering av varje dos inom ramen för Ordspono-upptrappingsregimen och efter den första fullständiga dosen.
 - En beskrivning av när man ska söka akut vård från en vårdgivare eller söka akut hjälp, om tecken och symtom på CRS eller neurologisk toxicitet, inklusive ICANS, uppträder.
 - Kontaktuppgifter till förskrivande läkare.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a(4) i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att ge ytterligare bevis på effekt och säkerhet av odronextamab vid recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom, kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla resultat från studie R1979-HM-2299, en randomiserad, öppen fas 3-studie som utvärderar effekten och säkerheten av odronextamab jämfört med standardvårdsbehandling hos deltagare med recidiverande eller refraktärt aggressivt non-Hodgkins lymfom av B-cellstyp.	November 2028
För att ge ytterligare bevis på effekt och säkerhet av odronextamab vid recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom, kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla resultat från studie R1979-ONC-22102, en öppen, randomiserad fas 3-studie för att jämföra effekt och säkerhet av odronextamab i kombination med lenalidomid jämfört med rituximab i kombination med lenalidomid hos deltagare med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom och marginalzonslymfom.	September 2031

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ordspono 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
odronextamab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 2 mg odronextamab i 1 ml med en koncentration på 2 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 ml = 2 mg

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning
För intravenös användning efter spädning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Skaka inte injektionsflaskan

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1843/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NS

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ordspono 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)
odronextamab
i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

1 ml = 2 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ordspono 80 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
odronextamab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 80 mg odronextamab i 4 ml med en koncentration på 20 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

koncentrat till infusionsvätska, lösning

4 ml = 80 mg

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning

För intravenös användning efter spädning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Skaka inte injektionsflaskan

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1843/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NS

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ordspono 80 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)
odronextamab
i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

4 ml = 80 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Ordspono 320 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
odronextamab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 320 mg odronextamab i 16 ml med en koncentration på 20 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

koncentrat till infusionsvätska, lösning

16 ml = 320 mg

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning

För intravenös användning efter spädning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Skaka inte injektionsflaskan

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1843/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NS

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ordspono 320 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)
odronextamab
i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

16 ml = 320 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ FÖRPACKNINGENS DISTANSHÅLLARE I FORM AV EN PAPPERSBROSCHYR FÖRPACKAD I DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

6. ÖVRIGT

Förpackningens distanshållare

Dessa sidor har avsiktligt lämnats tomma.
Den tryckta bipacksedeln finns i kartongen.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Ordspono 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
Ordspono 80 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
Ordspono 320 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
odronextamab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer att ge dig ett Patientkort. Läs det noga och följ anvisningarna på kortet. Bär alltid med dig detta Patientkort.
- Visa alltid upp Patientkortet för läkaren eller sköterskan när du träffar dem eller om du uppsöker sjukhus.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ordspono är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Ordspono
3. Hur du ges Ordspono
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ordspono ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ordspono är och vad det används för

Ordspono är en typ av antikropp som är ett cancerläkemedel. Ordspono innehåller den aktiva substansen odronextamab.

Ordspono används hos vuxna för att behandla följande former av blodcancer:

- Follikulärt lymfom (FL)
- Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

Vid FL och DLBCL omvandlas en typ av vita blodkroppar som kallas "B-celler" till cancer. Normalt skyddar B-cellerna dig mot infektioner, men de onormala B-cellerna fungerar inte ordentligt och växer för snabbt. Dessa cancerartade B-celler tränger ut de normala B-cellerna i benmärgen och lymfkörtlarna.

Ordspono ges till patienter som redan har provat minst två tidigare behandlingar för FL eller DLBCL, när cancer inte har svarat på de tidigare behandlingarna (refraktär cancer), eller om den har kommit tillbaka igen (recidiverande cancer).

Hur Ordspono fungerar

Den aktiva substansen i Ordspono, odronextamab, är en bispecifik monoklonal antikropp. Detta är en typ av protein som binder till två specifika mål i kroppen.

- I detta fall binder odronextamab till ett målämne som finns på B-celler, inklusive de cancerartade "B-cellerna", och till ett annat mål som finns på "T-celler", en annan typ av vita blodkroppar.
- T-celler är en annan del av kroppens försvar som kan förstöra invaderande celler.
- Genom att fästa ihop T-celler och B-celler som en brygga uppmuntrar Ordspono T-cellerna att förstöra de cancerartade B-cellerna.
- Detta hjälper till att kontrollera FL och DLBCL och förhindra deras spridning.

2. Vad du behöver veta innan du ges Ordspono

Du får inte ges Ordspono

- om du är allergisk mot odronextamab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du tror att du kan vara allergisk, eller om du är osäker, tala med din läkare eller sjuksköterska innan du ges Ordspono.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges Ordspono om du

- någonsin har haft problem med hjärta, lungor, lever eller njurar.
- har en infektion eller har haft en infektion tidigare som varat länge eller som fortsätter komma tillbaka. En infektion ska behandlas innan du får Ordspono.
- nyligen vaccinerats eller ska vaccineras inom den närmaste framtiden. Vissa vacciner ska inte ges medan du får behandling med Ordspono.

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, tala med din läkare eller sjuksköterska innan du ges Ordspono.

Tala omedelbart om för din läkare om du får tecken eller symtom på någon av de biverkningar som anges nedan under eller efter behandling med Ordspono. Du kan behöva omedelbar medicinsk behandling. De vanligaste tecknen eller symtomen på varje biverkning anges i avsnitt 4 under "Allvarliga biverkningar".

- **Cytokinfri sättningsyndrom (CRS)** – ett tillstånd som kan uppstå med läkemedel som stimulerar T-celler. CRS kan vara livshotande.
 - Tecken eller symtom på CRS kan omfatta feber, yrsel eller svimningskänsla och andningssvårigheter.
 - Du kan få läkemedel som hjälper till att minska eventuella biverkningar av CRS före eller efter vissa infusioner.
 - Din läkare kommer att övervaka hur din behandling fungerar och be dig att uppehålla dig i närheten av vårdcentral eller sjukhus i minst 24 timmar efter varje dos under den period då dosen håller på att trappas upp samt efter den första fullständiga dosen.
- **Infektioner** – du kan få tecken eller symtom på infektion (till exempel feber, frossa, hosta eller smärta vid urinering), inklusive livshotande infektioner som kan leda till döden.
 - Tecknen och symtomen på infektioner kan variera beroende på var i kroppen infektionen sitter.
 - Din läkare kan skriva ut ett annat läkemedel för att förebygga vissa typer av infektion medan du får Ordspono.

- **Effekter på ditt nervsystem** – du kan få tecken och symtom som kan omfatta förvirring eller problem med att använda språket.
- **Tumörlyssyndrom** – en del personer kan få avvikande nivåer av vissa salter (bland annat kalium och urinsyra) i blodet, vilket orsakas av den snabba nedbrytningen av cancerceller under behandlingen.
 - Din läkare eller sköterska kommer att göra blodanalyser för att kontrollera dig för detta tillstånd.
 - Före varje infusion med Ordspono ska du ha tillräckligt med vätska i kroppen och du kan få läkemedel som kan hjälpa till att minska höga nivåer av urinsyra.
 - Dessa åtgärder kan bidra till att minska eventuella biverkningar av tumörlyssyndrom.
- **Lunginflammation (pneumonit/interstitiell lungsjukdom)** – du kan få tecken eller symtom som kan omfatta ny eller förvärrad hosta eller andfäddhet.

Barn och ungdomar

Ordspono ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år eftersom Ordspono inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Ordspono

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta omfattar även receptfria läkemedel samt (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.

Graviditet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel. Ordspono rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Ordspono kan skada fostret.

Preventivmedel

Kvinnor som kan bli gravida måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen – och i 6 månader efter den sista dosen av Ordspono.

Amning

Du får inte amma under behandlingen och i minst 6 månader efter din sista dos av Ordspono. Detta beror på att det inte är känt om Ordspono kan gå över i bröstmjolk och eventuellt skada barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Ordspono har liten inverkan på din förmåga att köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner. Vissa personer kan känna sig trötta, yra, svimfärdiga eller förvirrade medan de behandlas med Ordspono. Om du upplever några symtom som kan påverka din förmåga att köra bil, ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner förrän symtomen försvinner. Se avsnitt 4 för mer information om biverkningar.

3. Hur du ges Ordspono

Ordspono ges under överinseende av en läkare med erfarenhet av att ge sådana behandlingar. Följ det behandlingsschema som din läkare har förklarat för dig. Rådfråga läkare om du är osäker.

Hur du ges Ordspono

Ordspono ges i en ven som ett dropp (intravenös infusion).

- Behandlingscyklerna 1, 2, 3 och 4 är 21 dagar vardera.
- Ordspono ges under fyra timmar under Cykel 1 och i Cykel 2/Dag 1.
- Nästa dos kan ges under en timme om biverkningarna inte är för svåra.
- Efter Cykel 4 får du en underhållsdos varannan vecka.

Läkemedel som ges före och efter behandling med Ordspono

Du kommer att få andra läkemedel före och efter behandling med Ordspono i Cykel 1 och Cykel 2, Dagarna 1 och 8. Dessa läkemedel hjälper till att minska risken för CRS och infusionsrelaterade reaktioner (IRR). Dessa läkemedel kan omfatta:

- Kortikosteroider – såsom dexametason
- Paracetamol
- En antihistamin – såsom difenhydramin

Efter Cykel 2/Dag 8 kommer din läkare att avgöra om du behöver fortsätta att ta andra läkemedel för att hjälpa till att minska biverkningarna av Ordspono under framtida cykler.

Hur mycket Ordspono som ges

För behandling av follikulärt lymfom (FL) och diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) består en behandlingscykel med Ordspono av 21 dagar i Cyklerna 1, 2, 3 och 4.

I Cykel 1 kommer du att få stegvis ökande doser av Ordspono för att behandla FL eller DLBCL på följande dagar:

- 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

Under Cyklerna 2, 3 och 4 kommer du att få en dos på Dagarna 1, 8 och 15:

- för follikulärt lymfom: 80 mg
- för diffust storcelligt B-cellslymfom: 160 mg

Om din dos av Ordspono av någon anledning blir försenad, kan du behöva starta om behandlingen från och med Cykel 1.

En vecka efter slutet av Cykel 4 kommer du att få en underhållsdos varannan vecka.

Underhållsdoserna är följande:

- för follikulärt lymfom: 160 mg
- för diffust storcelligt B-cellslymfom: 320 mg

Om din cancer har minskat eller varit borta (så kallad ”remission”) i minst nio månader, kan din läkare besluta att minska din doseringsfrekvens från varannan vecka till var fjärde vecka.

Din läkare kan fortsätta din behandling så länge du fortsätter att svara på Ordspono eller så länge som biverkningarna inte är för svåra. Din läkare kan skjuta upp eller helt avsluta din behandling med Ordspono om du får vissa biverkningar.

Om du missar ett besök

Om du missar ett besök ska du genast boka ett nytt. För att behandlingen ska vara fullständigt effektiv är det mycket viktigt att du inte missar någon dos.

Om du slutar att ges Ordspono

Avbryt inte behandlingen med Ordspono om du inte har diskuterat detta med din läkare. Detta beror på att om du avbryter din behandling kan ditt tillstånd förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Dessa biverkningar kan inträffa när som helst under behandlingen eller till och med efter att din behandling har avslutats.

Allvarliga biverkningar

Du ska omedelbart tala om för din läkare om du lägger märke till några symtom på följande allvarliga biverkningar. Du kanske bara får ett eller flera av dessa symtom.

Cytokinfrisättningsyndrom (mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

Tecken och symtom kan omfatta

- feber (38°C eller högre),
- yrsel eller svimfärdighet,
- snabb eller oregelbunden puls,
- andningssvårigheter,
- frossa eller skakningar,
- huvudvärk.

Infektioner (mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

Tecken och symtom kan omfatta

- feber (38°C eller högre),
- frossa eller skakningar,
- hosta eller andfåddhet
- halsont
- smärta vid uriner

Mycket vanliga infektioner (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- COVID-19
- infektion i lungorna (pneumoni)
- cytomegalovirusinfektion, vilket kan orsaka allvarliga komplikationer hos personer vars immunsystem är försvagat
- infektion i näsa och hals (övre luftvägsinfektion)
- urinvägsinfektioner
- herpesvirusinfektion

Vanliga infektioner (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- infektion i luftvägarna (andningsvägarna)
- svampinfektion
- bihåleinflammation (sinusit)
- blodförgiftning (sepsis)
- bakterier i blodet (bakteriemi)

Effekter på nervsystemet (mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Tecken och symtom kan omfatta:

- huvudvärk
- yrsel
- nedsatt hjärnfunktion, till exempel svårigheter att tänka
- oroskänsla
- känsla av förvirring

Tumörlyssyndrom (mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Tecken och symtom kan omfatta:

- svaghet
- andfåddhet
- känsla av förvirring
- oregelbunden hjärtrytm
- muskelkramper

Lunginflammation (pneumonit/interstitiell lungsjukdom) (vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Tecken och symtom kan omfatta:

- andfåddhet
- ny eller förvärrad hosta.

Om du har något av dessa tecken eller symtom under eller efter behandling med Ordspono, ska du omedelbart tala om det för din läkare. Du kan behöva medicinsk behandling.

Andra biverkningar

Andra biverkningar anges nedan. Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du får någon av dessa biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Feber (pyrexia).
- Muskelsmärta eller skelettsmärta (muskuloskeletal smärta).
- Trötthetskänsla (utmattning).
- Diarré.
- Utslag.
- Hosta.
- Svullna händer, fotleder eller fötter (ödem).
- Illamående.
- Magsmärta (buksmärta).
- Förstoppning.
- Infusionsrelaterade reaktioner.
- Minskad hunger (sänkt aptit).
- Svårt att somna eller fortsätta sova (sömnlöshet).
- Lågt blodtryck (hypotoni).
- Huvudvärk.
- Andfåddhet vid vila eller i samband med aktivitet (dyspné).
- Kräkningar.

Visas i blodprover

- Lågt antal röda blodkroppar (anemi) som kan göra att du känner dig trött eller andfådd.
- Låga nivåer av vissa typer av vita blodkroppar (neutropeni, leukopeni, lymfopeni), vilket kan öka risken för infektion.

- Lågt antal blodplättar (trombocytopeni) som kan göra att du lättare får blåmärken eller blödningar.
- Låg nivå av kalium, natrium eller fosfat (hypokalemi, hyponatremi eller hypofosfatemi).
- Höga blodsockernivåer (hyperglykemi).
- Hög nivå av alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) i blodet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Snabba eller ojämsna hjärtslag (takykardi).
- Svaghet, domningar och smärta, vanligtvis i händer och fötter (perifer neuropati).
- Förvirring, desorientering, sömnighet (förändringar i psykiskt tillstånd).
- tillstånd som kan orsaka inflammation i lungvävnaden som kan påverka din förmåga att andas (interstitiell lungsjukdom)
- feber på grund av låga nivåer av neutrofiler (en typ av vita blodkroppar)

Visas i blodprover

- Hög nivå av gammaglutamyltransferas, ett enzym som mestadels finns i levern.
- Låg nivå av magnesium (hypomagnesemi).
- Låg nivå av albumin (hypoalbuminemi).
- Ökade nivåer av bilirubin, vilket kan orsaka gulfärgning av hud eller ögon, samt mörk urin.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Talsvårigheter (afasi).
- En snabb nedbrytning av tumörceller som kallas tumörlyssyndrom. Detta kan orsaka kemiska förändringar i blodet och skador på organ, inklusive njurar, hjärta och lever.
- Effekter på nervsystemet med symtom som kan inbegripa förvirring eller sänkt uppmärksamhet (immuneffektorcellassocierat neurotoxicitetssyndrom eller neurotoxicitet).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ordspono ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Ordspono kommer att förvaras av sjukhusets eller klinikens vårdpersonal. Denna information om förvaringen är avsedd för dem.

Oöppnad injektionsflaska

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Lösning efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats för Ordspono infusionsvätska, lösning efter spädning enligt följande:

- förvaras i kylskåp (2°C-8°C) för alla doser i upp till 24 timmar.
- vid rumstemperatur (20°C-25°C) i upp till 6 timmar för dosen på 0,2 mg med albumin (humant).
- vid rumstemperatur (20°C-25°C) i upp till 12 timmar för doser på 0,5 mg eller mer.

Kassera den spädda infusionslösningen om förvaringstiden överskrider dessa gränser.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2°C-8°C, såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Din läkare kommer på lämpligt sätt att kassera eventuellt läkemedel som inte använts. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är odronextamab.
- Ordspono 2 mg: Varje injektionsflaska innehåller 2 mg odronextamab (i 1 ml koncentrat) vid en koncentration på 2 mg/1 ml.
- Ordspono 80 mg: Varje injektionsflaska innehåller 80 mg odronextamab (i 4 ml koncentrat) vid en koncentration på 20 mg/1 ml.
- Ordspono 320 mg: Varje injektionsflaska innehåller 320 mg odronextamab (i 16 ml koncentrat) vid en koncentration på 20 mg/1 ml.

Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, sackaros, polysorbat 80 (E433), vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ordspono koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat) tillhandahålls som en klar till lätt opaliserande, färglös till svagt gul lösning i en injektionsflaska av glas.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Procedurer för korrekt hantering och kassering av cancerläkemedel ska beaktas.

Instruktioner för spädning

Allmänna försiktighetsåtgärder

Korrekt aseptisk teknik ska iakttas under hanteringen av detta läkemedel. Ordspono innehåller inget konserveringsmedel och är endast avsett för engångsbruk. Kassera allt oanvänd lösning som finns kvar i injektionsflaskan. Får ej skakas.

Förpackningstyp och innehåll

2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 ml genomskinlig injektionsflaska av typ I-glas, med en grå klorobutylpropp med beläggning och ett förseglingslock av aluminium med ett mörkblått snäpplock. Injektionsflaskan innehåller 2 mg odronextamab i 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

80 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

10 ml genomskinlig injektionsflaska av typ I-glas, med en grå klorobutylpropp med beläggning och ett förseglingslock av aluminium med ett ljusgrönt snäpplock. Injektionsflaskan innehåller 80 mg odronextamab i 4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

320 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

20 ml genomskinlig injektionsflaska av typ I-glas, med en grå klorobutylpropp med beläggning och ett förseglingslock av aluminium med ett vitt snäpplock. Injektionsflaskan innehåller 320 mg odronextamab i 16 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

Instruktioner för spädning

Inspektera visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Ordspono är en klar till lätt opaliserande, färglös till blekgul lösning. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.

Beredning av 0,2 mg-dos

- Bered albumin (humant) i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i en 100 ml intravenös infusionspåse [polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO)] enligt tabell 1 nedan.
 - **Anmärkning:** Albumin (humant) krävs endast för dosen på 0,2 mg för att förhindra adsorption av odronextamab till det intravenösa filtret. När albumin (humant) används, se avsnitt 4.4.
- Den slutliga koncentrationen av albumin (humant) bör vara 0,04 %.

Tabell 1: Exempel på koncentration av albumin (humant) och volymer som krävs för dosen på 0,2 mg

Koncentration av albumin (humant) ^a	Volym av albumin (humant) som ska tillsättas till en påse med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektions-/infusionsvätska, lösning
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml
a Albumin (humant): använd koncentration enligt lokal tillgänglighet. Exempelen omfattar, men är inte begränsade till, följande styrkor: 5 %, 20 % eller 25 %.	

- Blanda albumin (humant) och natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning genom att försiktigt vända upp och ner. Får ej skakas.
- Ta 1 injektionsflaska med 2 mg Ordspono.
- Dra upp 0,1 ml från injektionsflaskan med 2 mg Ordspono med hjälp av en 1 ml-spruta och tillsätt i den beredda infusionspåsen på 100 ml.
- Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända på infusionspåsen. Får ej skakas.

Beredning av 0,5 mg-dos

- Ta fram en 50 ml påse för intravenös infusion (PVC eller PO) som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Ta 1 injektionsflaska med 2 mg Ordspono.
- Dra upp 0,25 ml från injektionsflaskan med 2 mg Ordspono med hjälp av en 1 ml-spruta och tillsätt i infusionspåsen på 50 ml.
- Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända på infusionspåsen. Får ej skakas.

Beredning av 1 mg eller högre dos

- Ta fram en 50 ml eller 100 ml påse för intravenös infusion (PVC eller PO) som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Ta fram det antal injektionsflaskor som behövs och dra upp lämplig mängd Ordspono.
 - Se tabell 2 för den specifika volymen för den avsedda dosen.
 - Se tabell 3 för den specifika volymen för dosändringar (se avsnitt 4.2 i produktresumén).
- Tillsätt lämplig volym Ordspono i påsen för intravenös infusion.
- Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända på infusionspåsen. Får ej skakas.

Sammanfattande tabeller för spädning före administrering

Tabell 2: Ordsponovolymer för tillsats till infusionspåsen (standarddoser)

Ordspono-dos (mg)	Mängd Ordspono per injektionsflaska (mg)	Koncentration i injektionsflaska (mg/ml)	Total volym av Ordspono för att bereda dosen (ml)	Albumin (humant) krävs	Volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) i påse för injektions-/infusionsvätska, lösning (PO eller PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Ja	100
0,5	2	2	0,25	Nej	50
2	2	2	1	Nej	50 eller 100
10	2	2	5	Nej	50 eller 100
80	80	20	4	Nej	50 eller 100
160	80	20	8	Nej	50 eller 100
320	320	20	16	Nej	50 eller 100

Tabell 3: Andra Ordspono-volymer för tillsats till infusionspåsen för dosändringar

Ordspono-dos (mg)	Mängd Ordspono per injektionsflaska (mg)	Koncentration i injektionsflaska (mg/ml)	Total volym av Ordspono (ml)	Albumin (humant) krävs	Volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) i påse för injektions-/infusionsvätska, lösning (PO eller PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Nej	50 eller 100
5	2	2	2,5	Nej	50 eller 100
40	80	20	2	Nej	50 eller 100

För förvaringsförhållanden avseende den spädda lösningen i infusionspåsar, se Förvaring nedan.

Administreringssätt

Ordspono är endast avsett för intravenös användning efter spädning. Ordspono måste spädas med hjälp av aseptisk teknik.

- Den första cykeln av Ordspono administreras som en 4-timmars infusion. Om Ordspono tolereras vid Cykel 2, Dag 1, kan infusionstiden minskas till 1 timme för alla efterföljande doser.
- Ordspono får inte administreras som intravenös push- eller bolusdos.
- Se tabell 1 för premedicinering och postmedicinering.
- För doser som inte tolereras, se tabellerna 4, 5 och 6 för vägledning om hantering.

Efter spädning enligt instruktionerna ovan, administrera Ordspono enligt följande:

- Anslut den beredda intravenösa infusionspåsen (som innehåller den slutliga Ordspono-lösningen) till ett infusionsaggregat tillverkat av polyvinylklorid (PVC), polyetylenbelagd (PE-belagd) PVC eller polyuretan (PU). Det rekommenderas att använda ett polyetersulfonfilter (PES-filter) på 0,2 eller 5 µm (mikrometer).
- Fyll upp hela aggregatet och slangen med Ordspono.
- Blanda inte Ordspono med andra läkemedel och administrera inte andra läkemedel samtidigt genom samma intravenösa infart.
- När Ordspono-infusionen är klar ska infusionsslangen spolas med tillräcklig mängd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att hela innehållet i infusionspåsen har administrerats.

Förvaring

Oöppnad injektionsflaska

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i den ursprungliga ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaring av lösning efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats för Ordspono infusionsvätska, lösning efter spädning enligt följande:

- förvaras i kylskåp (2°C-8°C) för alla doser i upp till 24 timmar.
- vid rumstemperatur (20°C-25°C) i upp till 6 timmar för dosen på 0,2 mg med albumin (humant).
- vid rumstemperatur (20°C-25°C) i upp till 12 timmar för doser på 0,5 mg eller mer.

Kassera infusionsvätska, lösning efter spädning om förvaringstiden överskrider dessa gränser.

Kassering

Utsläppet av läkemedel i miljön ska minimeras. Läkemedel ska inte kastas i avloppet och eller bland hushållsavfall.

Följande punkter ska strikt följas när det gäller användning och kassering av sprutor och annat medicinskt stickande/skärande avfall:

- Nålar och sprutor får aldrig återanvändas.
- Placera alla använda nålar och sprutor i en behållare för stickande/skärande avfall (punktionssäker engångsbehållare).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.