

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ordspoно 2 mg концентрат за инфузионен разтвор

Ordspoно 80 mg концентрат за инфузионен разтвор

Ordspoно 320 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ordspoно 2 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки еднодозов флакон съдържа 2 mg одронекстамаб (odronextamab) в 1 ml при концентрация 2 mg/ml.

Ordspoно 80 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки еднодозов флакон съдържа 80 mg одронекстамаб (odronextamab) в 4 ml при концентрация 20 mg/ml.

Ordspoно 320 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки еднодозов флакон съдържа 320 mg одронекстамаб (odronextamab) в 16 ml при концентрация 20 mg/ml.

Одронекстамаб е рекомбинантно, базирано на човешки имуноглобулин (Ig)G4, биспецифично анти тяло, което се свързва с CD20 и CD3. Одронекстамаб се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна суспензионна култура (яйчник от китайски хамстер).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор с pH 5,8 и диапазон на осмолалитет 276-414 mmol/kg за 2 mg/ml (2 mg) и диапазон 291-437 mmol/kg за 20 mg/ml (80 mg и 320 mg)

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ordspoно като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом (r/r FL) след две или повече линии на системна терапия.

Ordspoно като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (r/r DLBCL) след две или повече линии на системна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ordspoно трябва да се прилага само под наблюдението на медицински специалист с опит в диагностицирането и лечението на пациенти с рак и който има достъп до подходящи реанимационни условия за овладяване на тежки реакции, свързани със синдрома на освобождаване на цитокини (CRS) (вж. точка 4.4). Най-малко 1 доза тоцилизумаб за употреба в случай на CRS трябва да бъде на разположение преди приложението на Ordspoно в Цикъл 1. Трябва да има достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от използването на предишната доза тоцилизумаб.

Дозировка

Профилактика, премедикация и постмедикация за лечение на пациенти с r/r FL или r/r DLBCL

Ordspoно трябва да се прилага на добре хидратирани пациенти.

Премедикация трябва да се прилага за всяка доза в Цикъл 1 и Цикъл 2, дни 1 и 8, а постмедикация за Цикъл 1, Дни 3, 10 и 17 и Цикъл 2 Ден 2, както е описано в Таблица 1, за да се намали рискът от синдром на освобождаване на цитокини (CRS) или реакции, свързани с инфузията (IRR) (вж. точка 4.4). Премедикацията може да бъде продължена след Ден 8 от Цикъл 2, докато дозата се понася, без развитие на CRS или IRR. Освен това се препоръчва профилактика за намаляване на риска от инфекция (вж. точка 4.4), синдром на туморен лизис (TLS) и индуцирани от кортикостероиди стомашно-чревни (СЧ) нежелани реакции.

Таблица 1: Премедикация и постмедикация за пациенти с r/r FL или r/r DLBCL

Цикъл на лечение и ден	Лекарство	Доза	Приложение спрямо инфузията на Ordspoно
Цикъл 1: дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16	Кортикостероид	Дексаметазон 10 mg, прилаган перорално или еквивалент Пропуснете в дни 2, 9 и 16, ако инфузиите се правят в последователни дни.	12 до 24 часа преди инфузията
	Кортикостероид	Дексаметазон 20 mg, прилаган интравенозно	1 до 3 часа преди инфузията
	Антихистамин	Дифенхидрамин хидрохлорид 25 mg, прилаган перорално или интравенозно или еквивалентен антихистамин	30 до 60 минути преди инфузията
	Антипиретик	Парацетамол от 650 mg до 1 000 mg перорално	30 до 60 минути преди инфузията
Цикъл 1: дни 3, 10 и 17	Кортикостероид	Дексаметазон 10 mg, прилаган перорално или еквивалент	24 часа след инфузията
Цикъл 2: Ден 1	Кортикостероид	Дексаметазон 10 mg, прилаган перорално или еквивалент	12 до 24 часа преди инфузията
	Кортикостероид	Дексаметазон 20 mg, прилаган интравенозно	1 до 3 часа преди инфузията

	Антихистамин	Дифенхидрамин хидрохлорид 25 mg, прилаган перорално или интравенозно или еквивалентен антихистамин	30 до 60 минути преди инфузията
	Антипиретик	Парацетамол от 650 mg до 1 000 mg перорално	30 до 60 минути преди инфузията
Цикъл 2: Ден 2	Кортикостероид	Дексаметазон 10 mg, прилаган перорално или еквивалент	24 часа след инфузията
Цикъл 2: Ден 8	Кортикостероид	Дексаметазон 10 mg*, прилаган интравенозно	1 до 3 часа преди инфузията
	Антихистамин	Дифенхидрамин хидрохлорид 25 mg, прилаган перорално или интравенозно или еквивалентен антихистамин	30 до 60 минути преди инфузията
	Антипиретик	Парацетамол от 650 mg до 1 000 mg перорално	30 до 60 минути преди инфузията
*Ако CRS или IRR се развият при дозата в Ден 1 от Цикъл 2, приложете дексаметазон 20 mg интравенозно за следващата доза, докато дозата се понася, без развитие на CRS или IRR.			

Препоръчителна доза

Препоръчителната доза Ordspono е представена в Таблица 2. За Цикли 1 до 4 цикълът на лечение е 21 дни. Всяка доза трябва да се прилага само ако предишната доза е била понесена добре. За дози, които не се понасят, вижте Таблицы 4, 5 и 6.

Ordspono трябва да се прилага до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Таблица 2: Препоръчителна доза

		r/r FL	r/r DLBCL	
Ден на лечение		Доза Ordspono		Продължителност на инфузията
Цикъл 1^a (Дозиране с увеличение на стъпки)	Ден 1	0,2 mg		Приложете Ordspono като 4-часова инфузия.
	Ден 2	0,5 mg		
	Ден 8	2 mg		
	Ден 9	2 mg		
	Ден 15	10 mg		
	Ден 16	10 mg		
Цикли 2 до 4^a	Ден 1	80 mg	160 mg	Приложете Ordspono като 4-часова инфузия в Ден 1 от Цикъл 2. Ако се понася, за всички следващи дози от Ден 8 от Цикъл 2 нататък, времето за инфузия може да бъде намалено до 1 час.
	Ден 8	80 mg	160 mg	
	Ден 15	80 mg	160 mg	
Поддържаща терапия (На всеки 2 седмици)	Започнете 1 седмица след края на Цикъл 4	160 mg	320 mg	Прилагайте Ordspono като 1-часова инфузия на всеки две седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

		r/r FL	r/r DLBCL	
Поддържаща терапия (На всеки 4 седмици)	Ако пациентът има пълен отговор (CR) в продължение на 9 месеца, прилагайте поддържащата доза Ordspono на всеки 4 седмици.	160 mg	320 mg	Прилагайте Ordspono като 1-часова инфузия на всеки 4 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.
r/r FL = рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом; r/r DLBCL = рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом ^a За Цикли 1 до 4 цикълът на лечение е 21 дни.				

Препоръки за възобновяване на терапията с Ordspono след отлагане на дозата при пациенти с r/r FL или r/r DLBCL

Таблица 3 предоставя препоръки за възобновяване на терапията след отлагане на дозата. За препоръки относно възобновяване на терапията след отлагания на дозата, дължащи се на CRS, вижте Таблица 4, а поради IRR или TLS вижте Таблица 6.

Таблица 3: Препоръки за възобновяване на терапията с Ordspono след отлагане на дозата

Цикъл	Ден	Последна приложена доза	Време от последната приложена доза	Действие за следващата доза
1	1	0,2 mg	Повече от 3 дни	Възобновете терапията с доза 0,2 mg (Цикъл 1, Ден 1)
	2	0,5 mg	По-малко от 2 седмици	Приложете следващата планирана доза ^a
			2 или повече седмици	Възобновете терапията с доза 0,2 mg (Цикъл 1, Ден 1)
			По-малко от 3 седмици	Приложете следващата планирана доза ^a
	8 и 9	2 mg	3 до 4 седмици	Приложете 2 mg (Цикъл 1, Ден 9), след което възобновете планираната схема на лечение.
			Повече от 4 седмици	Възобновете терапията с доза 0,2 mg (Цикъл 1, Ден 1)
			По-малко от 3 седмици	Приложете следващата планирана доза ^a
2 до 4	1, 8, 15	- r/r FL: 80 mg - r/r DLBCL: 160 mg	3 до 5 седмици	Приложете 10 mg (Цикъл 1, Ден 16), след което възобновете планираната схема на лечение.
			Повече от 5 седмици	Възобновете терапията с доза 0,2 mg (Цикъл 1, Ден 1)
			По-малко от 7 седмици	Приложете следващата планирана доза ^a
			7 до 10 седмици	Приложете 10 mg (Цикъл 1, Ден 16), след което възобновете планираната схема на лечение.
			Повече от 10 седмици	Възобновете терапията с доза 0,2 mg (Цикъл 1, Ден 1)

Поддържаща терапия	На всеки 2 седмици ИЛИ На всеки 4 седмици, ако CR се поддържа в продължение на 9 месеца	● r/r FL: 160 mg ● r/r DLBCL: 320 mg	По-малко от 7 седмици	Приложете следващата планирана доза ^a
			7 до 10 седмици	Приложете 10 mg (Цикъл 1, Ден 16), след което възобновете планираната схема на лечение.
			Повече от 10 седмици	Възобновете терапията с доза 0,2 mg (Цикъл 1, Ден 1)

ЗАБЕЛЕЖКА: Прилагайте премедикация и постмедикация съгласно Таблица 1.
r/r FL = рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом; r/r DLBCL = рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом

^a Съгласно Таблица 2 възобновете схемата на лечение, без да пропускате дози.

Овластяване на нежелани реакции при лечението на пациенти с r/r FL или r/r DLBCL

Синдром на освобождаване на цитокини

CRS трябва да се установи въз основа на клиничната картина (вж. точка 4.4). Други причини за повишена температура, хипоксия и хипотония трябва да бъдат оценени и лекувани. При съмнение за CRS спрете приложението на Ordspono, докато CRS не отшуми. CRS трябва да се овладява в съответствие с препоръките в Таблица 4. Трябва да се прилага поддържаща терапия за CRS, която може да включва интензивни грижи при тежък или животозастрашаващ CRS.

Ако се появи CRS степен 1, 2 или 3, преди следващата доза Ordspono трябва да се приложи премедикация и пациентите трябва да се наблюдават по-често. Вижте Таблица 1 за повече информация относно премедикацията.

Таблица 4: Препоръки за овладяване на синдрома на освобождаване на цитокини

Степен ^a	Клинични симптоми	Действия
Степен 1	Висока температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$	• Спрете инфузията на Ordspono. • Лекувайте според настоящите насоки за добра клинична практика. В случаи на напреднала възраст, съпътстващи заболявания, висока температура, рефрактерна на антипиретици, обмислете прилагането на дексаметазон^b и/или тоцилизумаб^b. • Възобновете, когато клиничните симптоми на CRS отшумят.^f
Степен 2	Висока температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ с: хипотония, която не изисква вазопресори и/или хипоксия, изискваща нископоточна кислородна терапия ^d чрез назална канюла или безконтактно подаване	• Спрете инфузията на Ordspono и приложете дексаметазон^b и/или тоцилизумаб^b. • Възобновете, когато клиничните симптоми на CRS отшумят.^f • За следващата доза Ordspono наблюдавайте по-често и обмислете хоспитализация. • За рецидивиращ CRS степен 2, овладявайте както CRS степен 3.
Степен 3	Висока температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ с: хипотония, изискваща вазопресор (със или без вазопресин)	• Спрете инфузията на Ordspono, приложете дексаметазон^c и/или тоцилизумаб^b и осигурете поддържаща терапия, която може да включва интензивни грижи.

Степен ^a	Клинични симптоми	Действия
	и/или хипоксия, изискваща високопоточно кислородна терапия ^д чрез назална канюла, лицева маска, маска без обратно вдишване или маска Venturi.	- Когато клиничните симптоми на CRS отшумят, следващата доза Ordspono трябва да бъде най-малко 5 дни след предишната доза, както следва: - Да се хоспитализира за следващата доза Ordspono. - За CRS, възникващ съответно в Ден 1 от Цикъл 1 или Ден 2 от Цикъл 1, дозите съответно 0,2 mg или 0,5 mg Ordspono трябва да се повторят. - За CRS, възникващ в Ден 8 от Цикъл 1 или по-късно, намалете до 50% от последната получена доза. - Ако няма рецидив, завършете увеличаването на стъпки на дозата (ако е приложимо) и продължете приложението съгласно Таблица 2. - Ако CRS рецидивира, лекувайте съгласно насоките в тази таблица. Ако CRS е рефрактерен към дексаметазон и тоцилизумаб: - Обмислете алтернативна антицитокинова терапия и/или алтернативна имуносупресорна терапия.
Степен 4	Висока температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ с: Хипотония, изискваща множество вазопресори (с изключение на вазопресин) и/или хипоксия, изискваща подаване на кислород чрез положително налягане (напр. CPAP, BiPAP, интубация и механично обдишване).	- Преустановете окончателно Ordspono. - Осигурете овладяването на CRS чрез приложение на дексаметазон^е и/или тоцилизумаб^б и осигурете поддържаща терапия, която може да включва интензивни грижи. Ако CRS е рефрактерен към дексаметазон и тоцилизумаб: - Обмислете алтернативна антицитокинова терапия и/или алтернативна имуносупресорна терапия.

^a Въз основа на оценка според консенсуса за степенуване на Американското общество за трансплантация и клетъчна терапия (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) за CRS (Lee et al., 2019).

^б Дексаметазон трябва да се прилага при доза 10-20 mg на ден интравенозно (или еквивалент).

^в Тоцилизумаб 8 mg/kg, прилаган интравенозно в продължение на 1 час (дозата да не надвишава 800 mg), както е необходимо за овладяване на CRS.

^г Ако има отлагане на дозата, вижте Таблица 3 за информация относно възобновяването на Ordspono след отлагане на дозата.

^д Нископоточна кислородна терапия, дефинирана като кислород, подаван при < 6 l/минута; високопоточна кислородна терапия, дефинирана като кислород, подаван при ≥ 6 l/минута.

^е Дексаметазон трябва да се прилага интравенозно при доза 10-20 mg на всеки 6 часа.

Невротоксичност

При първия признак на невротоксичност, включително ICANS, обмислете извършването на неврологична оценка и изключете други причини за неврологичните симптоми. Осигурете поддържаща терапия, която може да включва интензивни грижи.

Таблица 5 предоставя препоръки за овладяване на ICANS. В Таблица 6 са включени препоръки за овладяване на невротоксичност, с изключение на ICANS, в допълнение към други нежелани реакции.

Таблица 5: Препоръки за овладяване на ICANS

Степен ^{а,б}	Клинични симптоми ^б	Действия
Степен 1	ICE скор ^в 7-9 или потиснато ниво на съзнание: спонтанно събуждане	Спрете прилагането на Ordspono до отшумяване на ICANS.^г - Поддържаща грижа: - Наблюдавайте неврологичните симптоми. - Обмислете провеждането на консултация с невролог и образно изследване, както е клинично показано. - Обмислете профилактика на пристъпите с неседращи антиепилептични лекарства (като леветирацетам). - Обмислете приложение на дексаметазон. При едновременно развитие на CRS, проведете лечение и с тоцилизумаб.^д
Степен 2	ICE скор ^в 3-6 или потиснато ниво на съзнание: събужда се, когато чуе глас	Спрете прилагането на Ordspono до отшумяване на ICANS.^г - Поддържаща грижа за степен 1 1 доза дексаметазон 10 mg интравенозно и извършете повторна оценка. Повтаряйте на всеки 6 до 12 часа при необходимост до отшумяване или изходно ниво. При едновременно развитие на CRS, проведете лечение и с тоцилизумаб.^д
Степен 3	ICE скор ^в 0-2 или потиснато ниво на съзнание: събужда се само при тактилен стимул или пристъпи: - клинично проявен пристъп, фокален или генерализиран, който отшумява бързо - или - неконвулсивни пристъпи на електроенцефалограмата (ЕЕГ), които отшумяват	Спрете прилагането на Ordspono окончателно. - Поддържаща грижа за Степен 1. - Дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа или метилпреднизолон 1 mg/kg интравенозно на всеки 12 часа.^{е, ж} При едновременно развитие на CRS проведете лечение и с тоцилизумаб.^д

	при интервенция или повишено вътречерепно налягане (ВЧН): фокален/локален едем при неврообразно изследване	
Степен 4	ICE скор ^а 0 или потиснато ниво на съзнание: - пациентът не реагира на стимули или са необходими силни или повтарящи се тактилни стимули, за да реагира, или - ступор или кома, или пристъпи: - животозастрашаващ, продължителен пристъп (> 5 минути) или - повтарящи се клинично проявени пристъпи или пристъпи с промени в електрическата активност на мозъка без връщане до изходното ниво между пристъпите, или двигателни находки: - дълбока фокална двигателна слабост, като хемипареза или парапареза, или повишено вътречерепно налягане (ВЧН)/церебрален едем с признаци/симптоми, като: - дифузен церебрален едем при неврообразно изследване, или - децеребрационна или декортикационна поза, или - парализа на VI-ти черепномозъчен нерв, или - папилоедем, или - триада на Cushing.	Спрете прилагането на Ordspono окончателно. - Обмислете лечение в интензивно отделение, както е клинично показано, обмислете механично обдишване за защита на дихателните пътища. - Поддържаща грижа за Степен 1. - Висока доза кортикостероиди.^{с, ж} - При повишено вътречерепно налягане/церебрален едем следвайте стандартните мерки за контрол на ВЧН, обмислете провеждането на консултация с неврохирург. При едновременно развитие на CRS, проведете лечение и с тоцилизумаб ^д .
^а Определете степента на ICANS съгласно консенсуса за степенуване на ICANS на ASTCT. ^б Степента на ICANS се определя от най-тежкото събитие (ICE скор, ниво на съзнание, пристъпи, двигателни находки, повишено ВЧН/церебрален едем), което не се дължи на		

в	никаква друга причина. Ако пациентът реагира и е възможно да се извърши ICE оценката, оценете: ориентация (ориентиран за година, месец, град, болница = 4 точки); назоваване на предмети (назовете 3 обекта, напр. посочете часовник, химикалка, копче = 3 точки); следване на команди (напр. „покажете ми 2 пръста“ или „затворете очи и се изплезете“ = 1 точка); писане (способност да напише стандартно изречение = 1 точка); и внимание (обратно броене от 100 по десетици = 1 точка). Ако пациентът не реагира и не може да се извърши ICE оценката (ICANS степен 4) = 0 точки.
г	Ако има отлагане на доза, вижте Таблица 3 за информация за възобновяване на Ordspono след отлагания на дози.
д	Тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно за 1 час (да не се превишава 800 mg/доза).
е	Препоръчва се противогъбична профилактика при пациенти, получаващи кортикостероиди за лечение на CRS и/или невротоксичност, както е клинично показано.
ж	Например метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно за 3 дни, последвано от бързо постепенно намаляване на дозата.

Други нежелани реакции

Таблица 6: Промени в дозата за други нежелани реакции

Нежелана реакция	Тежест	Промени в дозата на Ordspono
Реакции, свързани с инфузията	Степен 2	Прекъснете и овладейте по подходящ начин. Възобновете с 50% скорост на инфузия и увеличете според поносимостта.
	Степен 3	Прекъснете и овладейте в съответствие със стандартната клинична практика. След отшумяване на събитието изчакайте 24 часа и повторете дозата (намалете с 50% за дози ≥ 2 mg).
	Степен 4	Окончателно да се преустанови.
Инфекции	Степени от 1 до 4	Спрете Ordspono при пациенти с активна инфекция, докато инфекцията отшуми. ^a За степен 4 обмислете окончателното преустановяване на Ordspono. ^a
Невротоксичност, с изключение на ICANS	Степен 2 ^б и 3	Спрете Ordspono, докато симптомите на невротоксичност не се подобрят до степен 1 или изходно ниво. Осигурете поддържаща терапия и обмислете извършването на неврологична оценка.
	Степен 4	Спрете Ordspono окончателно.
Синдром на туморен лизис	Степен 3 и 4	Спрете прилагането на Ordspono и проведете лечение в съответствие със стандартната клинична практика. След пълно отшумяване: - при дози $\leq 0,5$ mg възобновете от 0,2 mg (Цикъл 1, Ден 1). Ако няма рецидив, продължете по схемата на прилагане съгласно Таблица 2. - при дози ≥ 2 mg възобновете при 50% от последната получена доза. Ако няма рецидив, продължете по схемата на прилагане съгласно Таблица 2, без да пропускате дози. - при рецидив на TLS, проведете лечение

Нежелана реакция	Тежест	Промени в дозата на Ordspono
		съгласно насоките в тази таблица. Оставяйте поне 2 дни между последователните дози до края на Цикъл 1.
Неутропения	Абсолютен брой неутрофили по-малък от $0,5 \times 10^9/l$	Спрете прилагането на Ordspono, докато абсолютният брой неутрофили не достигне $0,5 \times 10^9/l$ или повече. ^a
Тромбоцитопения	Брой тромбоцити, по-малък от $50 \times 10^9/l$	Спрете прилагането на Ordspono, докато броят на тромбоцитите не достигне $50 \times 10^9/l$ или повече. ^a
Други нежелани реакции	Друга нежелана реакция степен 3	Спрете Ordspono до пълното отшумяване, отшумяване до Степен 1 или изходно ниво, след което продължете прилагането на дозите. ^a
	Друга нежелана реакция степен 4	Окончателно да се преустанови. Пациенти с преходни лабораторни отклонения степен 4 могат да възобновят лечението ^a при връщане до степен 1 или изходно ниво.
Нежеланите реакции са степенувани въз основа на Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI-CTCAE), версия 4.03 в проучване 1333 и версия 5.0 в проучване 1625. ^a Ако има отлагане на дозата, вижте Таблица 3 за препоръки за възобновяване на Ordspono след отлагания на дози. ^b Трябва да се обмисли видът невротоксичност, преди да се реши дали да се спре прилагането на Ordspono.		

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Ordspono не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > 3 до $10 \times$ ГГН и всяка стойност на AST). Не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ordspono при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ordspono е за интравенозно приложение само след разреждане.

- Първият цикъл на Ordspono се прилага като 4-часова инфузия. Ако Ordspono се понася в Ден 1 от Цикъл 2, времето за инфузия може да бъде намалено до 1 час за всички следващи дози. Вижте Таблица 2.
- Ordspono трябва да се прилага като интравенозна инфузия чрез отделна инфузионна система.

- Ordspono не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.
- Вижте Таблица 1 за премедикация и постмедикация.
- За дози, които не се понасят, вижте Таблицы 4, 5 и 6 за указания за овладяване.

Ordspono трябва да се разрежда с помощта на асептична техника.

За указания относно разреждането на Ordspono преди приложение вижте точка 6.6.

Съвместимите материали за инфузионни системи са описани в точка 6.6. Препоръчва се да се използва полиетерсулфонов (PES) филтър 0,2 или 5 микрона.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват. Ако в случаите, посочени в точка 6.6, се използва разтвор на албумин (човешки), името и партидният номер трябва да бъдат ясно записани, за да се гарантира пълна проследимост.

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS) и реакции, свързани с инфузията (IRR)

Ordspono може да причини синдром на освобождаване на цитокини (CRS), който може да бъде сериозен или животозастрашаващ (вж. точка 4.8).

Клиничните признаци и симптоми на CRS включват, но не се ограничават до висока температура, хипотония, хипоксия, тахикардия, втрисане, диспнея и главоболие. Събития на CRS са настъпили предимно в Цикъл 1. Наблюдавано е преходно увеличение на нивата на чернодробните ензими при пациенти с CRS. Вижте точки 4.2 и 4.8 за указания за наблюдение и овладяване на CRS.

Трябва да се започне терапия съгласно схемата за увеличаване на стъпки на дозата Ordspono, трябва да се прилага премедикация за намаляване на риска от CRS и съответно трябва да се наблюдават пациентите за потенциален CRS след приложение на Ordspono. Схемата за увеличаване на стъпки на дозата и премедикация са установени с цел намаляване на риска от CRS и трябва да се спазват (вж. точка 4.2).

Наблюдение и овладяване на CRS

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на CRS по време на и след приложението на Ordspono за незабавното му овладяване и трябва да останат в близост до лечебно заведение с квалифицирани специалисти в продължение на най-малко 24 часа след приложението на всяка доза в рамките на схемата на увеличение на стъпки на дозата Ordspono, както и след първата пълна доза. При първия признак на CRS пациентите трябва да бъдат незабавно оценени за нужда от хоспитализация, да се овладеят симптомите при спазване на указанията от Таблица 4 и да се приложат поддържащи грижи; спрете или окончателно преустановете приложението Ordspono в зависимост от тежестта на CRS. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако в определен момент се появят признаци или симптоми на CRS.

Пациентите, които развият CRS (или други нежелани реакции, които нарушават съзнанието), трябва да бъдат оценени и посъветвани да не шофират и да се въздържат от работа с тежки или потенциално опасни машини до отшумяване на симптомите (вж. точка 4.7).

Някои прояви на реакции, свързани с инфузията (IRR), могат да бъдат клинично неразличими от проявите на CRS. При IRR спрете, забавете скоростта на инфузията или окончателно преустановете приложението на Ordspono въз основа на тежестта на реакцията (вж. точка 4.2).

Сериозни инфекции

Ordspono може да причини сериозни или летални инфекции (вж. точка 4.8).

Наблюдение и овладяване на сериозни инфекции

Пациентите трябва да се наблюдават преди и по време на лечението с Ordspono за поява на евентуални бактериални, гъбични и нови или реактивирани вирусни инфекции и да се лекуват по подходящ начин. Ordspono не трябва да се прилага при наличие на активна инфекция. Трябва да се внимава, когато се обмисля употребата на Ordspono при пациенти с анамнеза за повтарящи се или хронични инфекции. Прилагайте профилактични антимикробни средства, както е уместно.

Профилактично лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PJP), се препоръчва за всички пациенти. Профилактично лечение се препоръчва за пациенти с анамнеза за инфекции с херпес вирус и цитомегаловирусни (CMV) инфекции. При пациенти с положителен повърхностен антиген на хепатит В, ядрено антияло на хепатит В и/или измерим вирусен товар се препоръчва антивирусно лечение. Трябва да се обмисли интравенозно приложение на имуноглобулин (i.v.Ig) при спазване на указанията.

По време на лечение с Ordspono е съобщавана фебрилна неутропения. В случай на фебрилна неутропения пациентите трябва да се оценят за инфекция и да се лекуват с антибиотици, течности и други поддържащи грижи съгласно местните указания.

Спрете Ordspono или обмислете окончателно прекратяване на Ordspono в зависимост от тежестта (вж. точка 4.2).

Невротоксичност

Невротоксичност, като синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (ICANS), афазия и енцефалопатия, които може да са тежки, се появяват след лечение с Ordspono.

Наблюдение и овладяване на невротоксичност

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на невротоксичност, да се оценят и да им се осигурят поддържащи грижи; да се спре или окончателно да се преустанови приложението на Ordspono въз основа на тежестта (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да се посъветват да потърсят медицинска помощ, ако се появят признаци и симптоми на невротоксичност.

Синдром на туморен лизис (TLS)

TLS е съобщаван при пациенти, получаващи одронектамаб (вж. точка 4.8). Пациентите с висок туморен товар, бързо разпространяващи се тумори или бъбречна дисфункция са изложени на по-голям риск от развитие на синдром на туморен лизис. Пациентите с повишен риск за TLS трябва да имат адекватна хидратация и профилактика с антихиперурикемични средства (напр. алопуринол или расбурикас) преди приложение на одронектамаб.

Наблюдение и овладяване на TLS

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на TLS, включително биохимични показатели на кръвта, и всички отклонения трябва да се овладяват своевременно.

Пневмонит/интерстициална белодробна болест (ИББ)

При пациенти, получаващи одронекстамаб, се съобщава за пневмонит/ИББ, които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход и това трябва да се има предвид при респираторни симптоми без наличие на патоген причинител.

Карта на пациента

Картата на пациента описва често срещаните признаци и симптоми на CRS и неврологичната токсичност, включително ICANS, и предоставя указания кога пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ. Предписващият лекар трябва да обсъди с пациента рисковете от терапията с Ordspono. Пациентите трябва да получат Карта на пациента, да бъдат инструктирани да я носят по всяко време и да я показват на всички свои медицински специалисти.

Имунизация

Живи и/или живи атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно с Ordspono. Не са провеждани проучвания при пациенти, на които наскоро са били поставени живи ваксини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Започването на лечение с Ordspono причинява преходно повишаване на цитокините, което може да потисне ензимната активност на CYP450. Най-високият риск е по време на Цикъл 1 при пациенти, които получават съпътстващи субстрати на CYP450, особено тези с тесен терапевтичен индекс (напр. варфарин, циклоспорин или теофилин). При започване на терапия с Ordspono при пациенти, лекувани със субстрати на CYP450 с тесен терапевтичен индекс, трябва да се обмисли терапевтичен лекарствен мониторинг.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Ordspono и най-малко 6 месеца след последната доза.

Бременност

Липсват данни от употребата на Ordspono при бременни жени. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни с одронекстамаб. Известно е, че човешкият имуноглобулин G (IgG) преминава през плацентата; следователно, одронекстамаб има потенциал да премине от майката в развиващия се фетус. Въз основа на механизма на действие одронекстамаб може да причини увреждане на плода, включително В-клетъчна лимфоцитопения, когато се прилага на бременна жена (вж. точка 5.1). Ordspono не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Няма информация относно наличието на одронекстамаб в кърмата, ефектите върху кърмачето или ефектите върху образуването на кърма. Известно е, че човешкият IgG може да се екскретира в кърмата. Жените трябва да бъдат посъветвани да не кърмят по време на лечението с Ordspono и в продължение на най-малко 6 месеца след последната доза поради потенциалния риск от сериозни нежелани реакции при кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на одронекстамаб върху фертилитета. Проучванията при животни не показват вредни ефекти върху репродуктивните органи или параметрите на фертилитета при мъжките или женските животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ordspono повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които развият CRS (или други нежелани реакции, които нарушават съзнанието), трябва да бъдат оценени и посъветвани да не шофират и да се въздържат от работа с тежки или потенциално опасни машини до отшумяване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са синдром на освобождаване на цитокини (54%), неутропения (41%), пирексия (39%), анемия (38%), тромбоцитопения (27%), диария (24%) и COVID-19 (22%).

Най-честите тежки (NCI CTCAE степен ≥ 3) нежелани реакции са неутропения (34%), анемия (19%), тромбоцитопения (13%), лимфопения (12%), пневмония (10%), левкопения (9%), COVID-19 (8%), хипокалиемия (6%) и хипергликемия (5%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са синдром на освобождаване на цитокини (14%), пневмония (9%), COVID-19 (9%) и пирексия (6%).

Честотата на прекъсване на инфузията Ordspono поради нежелана реакция е 16%. Честотата на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е 14%. Най-честите нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението, са COVID-19 (2,4%), пневмония (1,3%) и енцефалопатия (0,8%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Освен ако не е посочено друго, честотата на нежеланите реакции се основава на честотата на нежеланите събития по всякаква причина, идентифицирани в сборна популация от 372 пациенти, които са получавали одронекстамаб като самостоятелно средство в две открити, многоцентрови проучвания (проучване 1333 и проучване 1625), включително 153 пациенти с r/r FL и 219 пациенти с r/r DLBCL. Медианата на експозицията на одронекстамаб е 20,4 седмици (диапазон: 0,4 до 195,7 седмици) (вж. точка 5.1).

По време на разработването са използвани две различни схеми на увеличаване на стъпки на дозата. Схемата на увеличаване на стъпки на дозата е променена, за да се намали рискът от CRS след включването на 175 пациенти (74 с r/r FL и 101 с r/r DLBCL). Данни за CRS и IRR са съобщени при 197 пациенти (79 с r/r FL и 118 с r/r DLBCL), които са получили препоръчителната схема на прилагане с увеличаване на стъпки на дозата.

Нежеланите реакции са изброени по-долу в Таблица 7 по системо-органен клас (SOC) по MedDRA и по честота. Категорията по честота се определя като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред на честотата по SOC и предпочитан термин.

Таблица 7: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с Ordspono

Системо-органен клас предпочитан термин	Всички степени	Степени 3 или 4
Инфекции и инфестации		
COVID-19 инфекция ^а	Много чести	Чести
Пневмония ^б	Много чести	Много чести
Цитомегаловирусна инфекция ^в	Много чести	Чести
Инфекция на горните дихателни пътища ^г	Много чести	Нечести
Инфекция на пикочните пътища	Много чести	Чести
Инфекция с херпес вирус ^д	Много чести	Чести
Инфекция на дихателните пътища ^е	Чести	Чести
Гъбична инфекция ^ж	Чести	Нечести
Синузит	Чести	Нечести
Сепсис ^з	Чести	Чести
Бактериемия	Чести	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Анемия	Много чести	Много чести
Неутропения	Много чести	Много чести
Тромбоцитопения	Много чести	Много чести
Левкопения	Много чести	Чести
Лимфопения	Много чести	Много чести
Фебрилна неутропения	Чести	Чести
Нарушения на имунната система		
Синдром на освобождаване на цитокини ^и	Много чести	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето		
Хипокалиемия	Много чести	Чести
Намален апетит	Много чести	Нечести
Хипергликемия	Много чести	Чести
Хипонатриемия	Много чести	Чести
Хипофосфатемия	Много чести	Чести
Хипомагнизиемия	Чести	Няма съобщени
Хипоалбуминемия	Чести	Нечести
Синдром на туморен лизис	Нечести	Нечести
Психични нарушения		
Безсъние	Много чести	Нечести
Промени в психичното състояние ^й	Чести	Чести
Нарушения на нервната система		
Главоболие	Много чести	Нечести
Периферна невропатия	Чести	Нечести

Афазия ^к	Нечести	Нечести
Невротоксичност	Нечести	Нечести
Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки ^л	Нечести	Няма съобщени
Сърдечни нарушения		
Тахикардия	Чести	Чести
Съдови нарушения		
Хипотония	Много чести	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Кашлица	Много чести	Няма съобщени
Диспнея	Много чести	Нечести
Интерстициална белодробна болест	Чести	Чести
Стомашно-чревни нарушения		
Диария	Много чести	Чести
Гадене	Много чести	Нечести
Коремна болка ^м	Много чести	Чести
Запек	Много чести	Няма съобщени
Повръщане	Много чести	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Обрив ^н	Много чести	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Мускулно-скелетна болка	Много чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Пирексия	Много чести	Чести
Умора ^о	Много чести	Чести
Оток ^п	Много чести	Чести
Изследвания		
Повишена аланин аминотрансфераза	Много чести	Чести
Повишена аспартат аминотрансфераза	Много чести	Чести
Повишена гама-глутамилтрансфераза	Чести	Чести
Повишен билирубин в кръвта	Чести	Чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
Реакция, свързана с инфузията ^и	Много чести	Чести
Нежеланите реакции са оценени въз основа на Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI-CTCAE), версия 4.03 при проучване 1333 и версия 5.0 при проучване 1625. CRS е оценен съгласно консенсуса за степенуване на Американското дружество по трансплантация и клетъчна терапия (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) (Lee et al., 2019). ^а Включва COVID-19 и пневмония, причинена от COVID-19. ^б Включва бактериална, гъбична и вирусна пневмония, включително CMV и PJP.		

в	Включва CMV инфекции, реактивации и вiremия.
г	Включва назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища и вирусна инфекция на горните дихателни пътища.
д	Включва инфекция с херпес вирус и херпес зостер.
е	Включва бактериални и вирусни инфекции.
ж	Включва системни, лигавични и кожни гъбични инфекции.
з	Включва бактериален сепсис, псевдомонален сепсис, сепсис и септичен шок.
и	Събитията на CRS и IRR са съобщени по преценка на изследователя според насоки въз основа на времето на поява от началото на инфузията. Данните за тези събития се съобщават при пациенти, лекувани с препоръчителната схема на увеличаване на стъпки на дозата (N=197).
й	Включва промени в психичното състояние, когнитивно разстройство, енцефалопатия, сънливост, състояние на обърканост, нарушение на вниманието и дезориентация.
к	Включва афазия и дизартрия.
л	Оценяване на енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки (<i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy</i> , ICE) не е извършвано систематично.
м	Включва подуване на корема, коремна болка, коремна болка, болка в долната част на корема и болка в горната част на корема.
н	Включва дерматит, еритем, макулопапулозен обрив, сърбящ обрив и токсичен кожен обрив.
о	Включва астения, умора, неразположение и летаргия.
п	Включва локализиран оток, генерализиран оток и белодробен оток.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

При пациенти с r/r FL, лекувани с препоръчителната схема за увеличаване на стъпки на дозата, честотата на CRS е 58%, включително CRS степен 1 (47%), CRS степен 2 (10%) и CRS степен 3 (1,3%). Рецидивиращ CRS е възникнал при 32% от пациентите с r/r FL. При пациенти с r/r DLBCL, лекувани с препоръчителната схема за увеличаване на стъпки на дозата, честотата на CRS е 52%, включително CRS степен 1 (35%), CRS степен 2 (16%) и CRS степен 3 (0,8%). Рецидивиращ CRS е възникнал при 20% от пациентите с r/r DLBCL.

При пациенти с r/r FL или r/r DLBCL (взети заедно), лекувани с препоръчителната схема на увеличаване на стъпки на дозата, 24% са имали CRS след Ден 1 или 2 от Цикъл 1, 29% са имали CRS след Ден 8 или 9 от Цикъл 1, а 26% са имали CRS след Ден 15 или 16 от Цикъл 1. От Цикъл 2 нататък 22% от пациентите са имали CRS. От Цикъл 3 нататък 4,6% от пациентите са имали CRS. При продължителен прием на Ordspono честотата и тежестта на CRS намаляват.

От пациентите, които са имали CRS, 96% са имали първо събитие на CRS по време на увеличаване на стъпки на дозата или при първата доза 80 mg за r/r FL или доза 160 mg за r/r DLBCL; 3,7% са имали първото си събитие на CRS след втората доза 80 mg за r/r FL или доза 160 mg за r/r DLBCL.

Медианата на времето до появата на CRS от края на инфузията при всички дози в комбинираната група пациенти, лекувани с препоръчителната схема на увеличаване на стъпки на дозата, е 19,8 часа (диапазон: -3,4 часа до 9 дни). Медианата на времето до появата на CRS от края на инфузията в Ден 1 или Ден 2 от Цикъл 1 е 6 часа (диапазон: -2,4 часа до 4 дни), Ден 8 или Ден 9 от Цикъл 1 е 22 часа (диапазон: 3,7 часа до 5 дни), а Ден 15 или Ден 16 от Цикъл 1 е 22 часа (диапазон: -3,4 часа до 9 дни). Преходно повишение на нивата на чернодробните ензими (ALT или AST > 3 x ГГН) са били едновременно с CRS при 6,5% от пациентите с CRS. Един пациент (0,5%) е преустановил приложението поради CRS.

99% от CRS събитията отшумяват и средната продължителност на CRS е 2 дни (диапазон: 1 до 10 дни).

24% от пациентите, лекувани с препоръчителната схема на увеличаване на стъпки на дозата, са получавали тоцилизумаб, 26% са получавали кортикостероиди, а 13% са получавали тоцилизумаб и кортикостероиди за лечение на CRS.

Хоспитализации, дължащи се на CRS, при пациенти, лекувани с препоръчителната схема на увеличаване на стъпки на дозата, са настъпили при 14% от пациентите, а средната продължителност е била 2,0 дни (диапазон: 1,0 до 9,0 дни).

Сериозни инфекции

Сред 153 пациенти с г/г FL, които са получавали Ordspono, сериозни инфекции са се появили при 44%, като инфекции степен 3 е имало при 27% и инфекции степен 4 - при 2,6% от пациентите. Инфекции, които са били летални в рамките на 90 дни от последната доза, са се появили при 8% (13/153) от пациентите, а от тези инфекции 62% (8/13) са били COVID-19 инфекция. Най-честите сериозни инфекции степен 3 или по-висока са COVID-19 (9%), пневмония (8%), пневмония, причинена от COVID-19 (7%), цитомегаловирусна инфекция (3,3%), инфекция на пикочните пътища (2,6%), сепсис (2,6%) и реактивация на цитомегаловирусна инфекция (2,0%).

Сред 219 пациенти с г/г DLBCL, които са получавали Ordspono, сериозни инфекции са се появили при 33%, като инфекции степен 3 е имало при 20% и инфекции степен 4 - при 0,9% от пациентите. Инфекции, които са били летални в рамките на 90 дни от последната доза, са се развили при 9% (19/219) от пациентите, а от тези инфекции 42% (8/19) са били COVID-19 инфекция. Най-честите сериозни инфекции степен 3 или по-висока са пневмония (10%), COVID-19 (6%), пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (3,7%), сепсис (3,2%) и пневмония след COVID-19 (2,7%).

Невротоксичност

Измежду 372 пациенти с г/г FL или г/г DLBCL, които са получавали ORDSPONO, най-честите прояви на невротоксичност от която и да е степен са били главоболие (13%), замаяност (8%), тревожност (4,3%), състояние на обърканост (3,5%), и енцефалопатия (3%). Неврологични нежелани реакции степен 3 или 4 са се появили при 7% от пациентите. Събитие на ICANS (степен 2) е съобщено при един пациент (0,3%).

Синдром на туморен лизис

Измежду 372 пациенти с г/г FL или г/г DLBCL, които са получавали ORDSPONO, TLS е съобщен при 0,5% от пациентите (N = 2); двамата пациенти са били със степен 3. При тези събития началото на TLS е било в Ден 2 и Ден 7, като и двете са отшумели за 2 дни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

4.9 Предозиране

Предозиране при повече от два пъти препоръчителната доза е съобщено при пациенти, приемащи Ordspono. Някои от тези пациенти са имали симптоми, съответстващи на познатите рискове от Ordspono (вж. точка 4.8). В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства; други моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: все още не е определен

Механизъм на действие

Одронекстамаб е човешко биспецифично IgG4 антитяло, което се свързва с CD20, В-клетъчен повърхностен антиген, присъстващ върху нормални и злокачествени В-клетки, и CD3, Т-клетъчен антиген, свързан с Т-клетъчния рецепторен комплекс. Едновременното захващане на двете рамена на одронекстамаб води до образуване на синапс между Т-клетката и CD20-експресиращата клетка, което води до активиране на Т-клетките и генериране на поликлонален цитотоксичен Т-клетъчен отговор, което води до пренасочен лизис на таргетните клетки, включително злокачествени В-клетки.

Фармакодинамични ефекти

Брой циркулиращи В-клетки

След прилагане на препоръчителните дози одронекстамаб, медианата на циркулиращите В-клетки намалява до неоткриваеми нива (< 1 клетка/микролитър) до Седмица 4 (Ден 1 от Цикъл 2 след първата доза 80 mg за r/r FL или доза 160 mg за r/r DLBCL), приложена при пациенти, които са имали откриваеми В-клетки на изходно ниво. Изчерпването на В-клетките се поддържа, докато пациентите остават на лечение.

Концентрация на цитокини

Измерени са концентрациите на цитокини (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α и IFN- γ) в серума. Наблюдавано е преходно повишаване на циркулиращите цитокини при дозови нива 0,2 mg и повече. След прилагане на препоръчителната схема на увеличаване на стъпки на дозата одронекстамаб най-голямото повишаване на системните концентрации на цитокини се наблюдава в рамките на 24 часа след всяка интравенозна инфузия в Цикъл 1, като обикновено се наблюдава през първите две седмици. Повишените концентрации на цитокини обикновено се връщат на изходно ниво преди следващата инфузия по време на периода на увеличаване на стъпки на дозата (Цикъл 1). Наблюдавано е ограничено освобождаване на цитокини след последващи дози.

Имуногенност

По време на лечението в проучване 1625 и проучване 1333, антитела срещу одронекстамаб (ADA) са открити при 1,5% (6/400) от пациентите. Не са наблюдавани неутрализиращи антитела. Не са наблюдавани данни за въздействие на ADA върху фармакокинетиката или безопасността, но данните все още са ограничени.

Рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом (r/r FL)

Ефикасността на Ordspono е оценена при 128 пациенти с r/r FL (въз основа на класификацията на СЗО от 2017 г.) в открито, многоцентрово, нерандомизирано проучване с няколко кохорти: проучване 1625. Изпитването включва възрастни пациенти с хистологично потвърден фоликуларен лимфом степен 1-3а, чието заболяване рецидивира или става рефрактерно след поне 2 предходни линии на системна терапия, включително анти-CD20 антитяло и алкилиращо средство. Това проучване включва пациенти с адекватна функция на костния мозък и органите. Проучването изключва пациенти, при които е засегната централната нервна система (ЦНС) или е била извършена предишна алогенна трансплантация на стволови клетки.

След увеличаване на стъпки на дозата в Цикъл 1 пациентите са лекувани с Ordspono 80 mg седмично до края на Цикъл 4, последвано от 160 mg на всеки 2 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Пациентите, които са поддържали пълен отговор (CR) в продължение на 9 месеца, са преминали от поддържаща доза 160 mg на всеки 2 седмици на 160 mg на всеки 4 седмици.

Сред 128 пациенти с r/r FL в проучване 1625, средната възраст е 61 години (диапазон: 22 до 84 години), 38% са на възраст 65 или повече години, 53% са мъже, 62% са бели, 27% са азиатци, 51% с функционален статус според Източната кооперативна онкологична група (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 0 и 48% с функционален статус по ECOG 1. Медианата на броя на предишните терапии е 3 (диапазон 2 до 13), 72% от пациентите са имали заболяване, което е рефрактерно на последната линия на терапия, 74% са били рефрактерни на анти-CD20 антитяло при по-ранна линия на терапия, а 42% са били двойно рефрактерни (на анти-CD20 антитяло и алкилиращи средства) при всяка линия на терапия. Четиринадесет процента от пациентите преди са получавали инхибитор на PI3K, 13% преди са получавали леналидомид в комбинация с ритуксимаб, 26% са имали резултат по Международния прогностичен индекс за фоликуларен лимфом (FLIPI) 2 (междинен), а 58% са имали резултат по FLIPI от 3 до 5 (висок), 14% са имали голям туморен товар, 49% са имали прогресия на заболяването в рамките на 24 месеца (POD24), а 30% са имали предходна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT).

Ефикасността е установена въз основа на първичната крайна точка за ефикасност – честота на обективен отговор (ORR) и вторичната крайна точка – продължителност на отговора (DOR), оценена от независима централна комисия за преглед (IRC), като са използвани критериите на Лугано от 2014 г. (вж. Таблица 8).

Таблица 8: Резултати за ефикасност при пациенти с r/r FL в проучване 1625

Крайни точки за ефикасност	Ordspono (N=128)
Честота на обективен отговор (ORR), % (n) (95% ДИ)	80% (103) (73, 87)
Честота на пълен отговор (CR), % (n) (95% ДИ)	73% (94) (65, 81)
Честота на частичен отговор (PR), % (n) (95% ДИ)	7% (9) (3, 13)
Продължителност на отговора (DOR)^a	N=103
Пациенти със събитие, % (n)	42% (43)
Медиана, месеци (95% ДИ)	23 (18, NE)
Продължителност на пълния отговор (DOCR)^b	N=94
Пациенти със събитие, % (n)	38% (36)

Медиана, месеци (95% ДИ)	25 (20, NE)
ДИ = доверителен интервал; К-М = Kaplan-Meier; NE = не може да бъде оценено. ^a DOR се определя като времето от първоначалното възникване на документиран частичен или пълен отговор до настъпване на събитие при пациента (документирана прогресия на заболяването или смърт поради каквато и да е причина, което настъпи първо). ^b DOCR се определя като времето от първоначалното възникване на документиран пълен отговор до настъпване на събитие при пациента (документирана прогресия на заболяването или смърт поради каквато и да е причина, което настъпи първо).	

Първата оценка на отговора е извършена на седмица 12. Медианата на времето до първия отговор е 2,7 месеца (диапазон: 1,8 до 7,9 месеца), а медианата на времето до първия пълен отговор е 2,7 месеца (диапазон: 2,3 до 7,9 месеца).

Медианата на проследяването за DOR е 17,6 месеца (95% ДИ: 14,8, 29 месеца).

Рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (r/r DLBCL)

Ефикасността на Ordspono е оценена при 187 пациенти с r/r DLBCL (въз основа на класификацията на СЗО от 2017 г.) в открито, многоцентрово, нерандомизирано проучване с няколко кохорти: Проучване 1625 (n=127) и Проучване 1333 (n=60). И двете изпитвания включват възрастни пациенти с r/r DLBCL след поне 2 предходни линии на системна терапия, включително анти-CD20 антитяло и алкилиращо средство. Проучване 1333 включва пациенти, които имат прогресия след терапия с CAR-T. И двете проучвания включват пациенти с адекватна костномозъчна и органна функция. И двете проучвания изключват пациенти със засегната централна нервна система (ЦНС) или предишна алогенна трансплантация на стволови клетки.

След увеличаване на стъпки на дозата в Цикъл 1 пациентите са лекувани с Ordspono 160 mg седмично до края на Цикъл 4, последвано от 320 mg на всеки 2 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Пациентите, които са поддържали CR в продължение на 9 месеца, са преминали от лечение с 320 mg на всеки 2 седмици на 320 mg на всеки 4 седмици.

Проучване 1625: r/r DLBCL, нелекуван с CAR-T

Сред 127 пациенти с r/r DLBCL в Проучване 1625 медианата на възрастта е 67 години (диапазон: 24 до 88 години), 57% са на възраст 65 или повече години, 60% са мъже, 48% са бели, 42% са азиатци, 32% с функционален статус по ECOG PS 0 и 68% с функционален статус по ECOG 1. Медианата на броя на предишните терапии е 2 (диапазон: 2 до 8). Диагнозата е *de novo* DLBCL при 76%, DLBCL, трансформиран от индолентен лимфом при 19% и трансформация на Richter при 6%. От тези пациенти 87% са имали заболяване, рефрактерно на последната линия на терапия, 55% са имали първично рефрактерно заболяване, 91% са имали DLBCL, неуточнен по друг начин, 9% са имали високостепенен В-клетъчен лимфом с двойно или тройно генно пренареждане (MYC с BCL2 и/или BCL6 пренареждания), 56% са имали Международен прогностичен индекс (IPI) от 3 (висок-интермедиерен) до 5 (висок), 44% са имали активиран подобен на В-клетъчен (ABC) DLBCL/подобен на В-клетъчен, с произход извън герминативния център (non-GCB) DLBCL, 78% са рефрактерни на анти-CD20 антитяло при по-ранна линия на терапия, 65% са двойно рефрактерни (на анти-CD20 антитяло и алкилиращи средства) при всяка линия на терапия, и 17% са имали предшестваща HSCT.

Ефикасността е установена въз основа на първичната крайна точка за ефикасност – честота на обективен отговор (ORR) и вторичната крайна точка - продължителност на отговора (DOR), оценена от независима централна комисия за преглед (IRC), като са използвани критериите на Лугано от 2014 г. (вж. Таблица 9).

Таблица 9: Резултати за ефикасност при пациенти с r/r DLBCL в Проучване 1625

Крайни точки за ефикасност	Ordspono (N=127)
Честота на обективен отговор (ORR), % (n) (95% ДИ)	52% (66) (43, 61)
Честота на пълен отговор (CR), % (n) (95% ДИ)	31% (40) (24, 40)
Честота на частичен отговор (PR), % (n) (95% ДИ)	20% (26) (14, 29)
Продължителност на отговора (DOR)^a	N=66
Пациенти със събитие, % (n)	61% (40)
Медиана, месеци (95% ДИ)	11 (5, 25)
Продължителност на пълния отговор(DOCR)^b	N=40
Пациенти със събитие, % (n)	50% (20)
Медиана, месеци (95% ДИ)	18 (10, NE)
ДИ = доверителен интервал; К-М = Kaplan-Meier; NE = не може да бъде оценено. ^a DOR се определя като времето от първоначалното възникване на документиран частичен или пълен отговор до настъпване на събитие при пациента (документирана прогресия на заболяването или смърт поради каквато и да е причина, което настъпи първо). ^b DOCR се определя като времето от първоначалното възникване на документиран пълен отговор до настъпване на събитие при пациента (документирана прогресия на заболяването или смърт поради каквато и да е причина, което настъпи първо).	

Първата оценка на отговора е извършена на седмица 12. Медианата на времето до първия отговор е 2,6 месеца (диапазон: 0,8 до 6,4 месеца), а медианата на времето до първия пълен отговор е 2,6 месеца (диапазон: 1,4 до 8,1 месеца).

Медианата на проследяването за DOR е 30 месеца (95% ДИ: 14,7, 32,2 месеца).

Проучване 1333: r/r DLBCL, след CAR-T терапия

В Проучване 1333 от 60-те пациенти с r/rDLBCL, при които е настъпил рецидив или са били рефрактерни на терапия с CAR-T клетки, медианата на възрастта е била 63 години (диапазон: 27 до 82 години), 45% са били на възраст 65 или повече години, 65% са били мъже, 77% са били бели, 3,3% са били чернокожи, 8% са били азиатци, 23% с функционален статус по ECOG 0 и 77% с функционален статус по ECOG 1. Медианата на броя на системните предходни терапии е 3 (диапазон: 2 до 9), а 72% са рефрактерни на CAR-T клетки при всяка линия на терапия.

Ефикасността е установена въз основа на първичната крайна точка за ефикасност - честота на обективен отговор (ORR) и вторичната крайна точка - продължителност на отговора (DOR), оценена от независима централна комисия за преглед (IRC), като са използвани критериите на Лугано от 2014 г. (вж. Таблица 10).

Таблица 10: Резултати за ефикасност при пациенти с r/r DLBCL в Проучване 1333

Крайни точки за ефикасност	Ordspono (N=60)
Честота на обективен отговор (ORR), % (n) (95% ДИ)	48% (29) (35, 62)
Пълен отговор (CR), % (n) (95% ДИ)	32% (19) (20, 45)

Частичен отговор (PR), % (n) (95% ДИ)	17% (10) (8, 29)
Продължителност на отговора (DOR)^a	N = 29
Пациенти със събитие, % (n)	38% (11)
Медиана, месеци (95% ДИ)	15 (3, NE)

ДИ = доверителен интервал; К-М = Kaplan-Meier; NE = не може да бъде оценено.

^a DOR се определя като времето от първоначалното възникване на документиран частичен или пълен отговор до настъпване на събитие при пациента (документирана прогресия на заболяването или смърт поради каквато и да е причина, което настъпи първо).

Медианата на проследяването за DOR е 15 месеца (95% ДИ: 4,3, 16,3 месеца).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ordspono в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на зрели В-клетъчни злокачествени заболявания (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на одронекстамаб е охарактеризирана при пациенти с В-клетъчен неходжкинов лимфом (В-NHL) в дозов диапазон 0,03 mg до 320 mg след прилагането на интравенозна инфузия. По време на периода на увеличаване на стъпки на дозата разпределението на одронекстамаб зависи от концентрацията и времето. Тъй като дозовите нива се увеличават в хода на лечението до ≥ 80 mg, ФК профилът на одронекстамаб става линеен и пропорционален на дозата в стационарно състояние. Параметрите на експозиция при дози ≥ 80 mg са приблизително пропорционални на дозата (вж. Таблица 11. ФК е сходна при оценените популации пациенти с В-NHL.

Таблица 11: Прогнозирани параметри на експозиция при препоръчителната доза одронекстамаб

	C_{max} (mg/l)^a	C_{trough} (mg/l)^a	AUC_τ (mg*ден/l)^{a,б}
Фоликуларен лимфом			
80 mg седмично (Седмица 12, Цикъл 4, Ден 15)	44,7 (18,4, 71,4)	28,8 (8,55, 47,9)	238 (88,1, 389)
160 mg на всеки 2 седмици (стационарно състояние, Седмици 24-26)	67,9 (29,8, 105)	32,6 (6,95, 55,6)	600 (216, 954)
Дифузен В-едроклетъчен лимфом			
160 mg седмично (Седмица 12, Цикъл 4, Ден 15)	98,2 (49,2, 151)	66,9 (27,6, 103)	544 (254, 825)
320 mg на всеки 2 седмици (стационарно състояние, Седмици 24-26)	147 (82,2, 223)	77,9 (35,2, 126)	1380 (672, 2090)
^a Стойностите са медиана и 5-ти и 95-ти персентил от симулация при 507 участници с В-NHL.			
^б AUC _τ за посочения интервал на прилагане.			

Разпределение

Изчислената средногеометрична стойност (CV%) на обема на разпределение в стационарно състояние (V_{dss}) на одронекстамаб е 9,34 l (CV% 48,5).

Биотрансформация

Очаква се одронекстамаб да се метаболизира до малки пептиди чрез катаболни пътища.

Елиминиране

Елиминирането на одронекстамаб се медира от два паралелни процеса, линеен, ненаситен катаболитен процес и нелинеен, насищаем, таргетно-медиран път, с по-висок клирънс при по-ниски дози.

След прилагане на последната доза 160 mg веднъж на всеки 2 седмици в стационарно състояние, времето за достигане на долна граница на количествено определяне (LLOQ, 0,00313 mg/l) е 19 седмици, а времето за достигане на 1% от медианата на C_{max} при доза 160 mg веднъж на всеки 2 седмици е 12 седмици.

След прилагане на последната доза 320 mg веднъж на всеки 2 седмици в стационарно състояние, времето за достигане на LLOQ (0,00313 mg/l) е 24 седмици, а времето за достигане на 1% от медианата на C_{max} при доза 320 mg веднъж на всеки 2 седмици е 16 седмици.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията на одронекстамаб въз основа на възраст (22 до 89 години; N=507), пол, раса [бели (N=316), азиатци (N=129) или чернокожи (N=7)], телесно тегло, бъбречно увреждане или лека до умерен степен на чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Популационният фармакокинетичен анализ на одронекстамаб показва, че креатининовият клирънс (CrCL) не засяга фармакокинетиката на одронекстамаб. Не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията на одронекстамаб при пациенти с нормална бъбречна функция и с лека (N=178; CrCL ≥ 60 до < 90 ml/min), умерена (N=110; CrCL ≥ 30 до < 60 ml/min) и тежка (N=4; CrCL ≥ 15 до < 30 ml/min) степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията на одронекстамаб при пациенти с нормална чернодробна функция и с лека (N=78; общ билирубин $>$ ГГН до 1,5 x ГГН или AST $>$ ГГН) и умерена (N=5; общ билирубин $>$ 1,5 до 3 x ГГН и всяка стойност на AST) на чернодробно увреждане. Ефектите на тежка (общ билирубин $>$ 3 до 10 x ГГН и всяка стойност на AST) степен на чернодробно увреждане върху ФК на одронекстамаб са неизвестни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност или генотоксичност с одронекстамаб.

Не са провеждани специални проучвания за оценка на потенциалните ефекти на одронекстамаб върху фертилитета. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху репродуктивните органи при мъжките или женските животни и не са наблюдавани ефекти върху показателите на спермата или естралния цикъл в 16-седмично токсикологично проучване при многократно прилагане при дългоопашати макаци.

Не са провеждани проучвания за токсичност върху развитието при животни с одронекстамаб. Въз основа на своя механизъм на действие, одронекстамаб може да причини фетална В-клетъчна лимфоцитопения, която може да бъде вредна за плода, и преходен CRS, който може да бъде вреден за поддържането на бременността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат
Захароза
Полисорбат 80 (E433)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за разреждения инфузионен разтвор Ordspono, както следва:

- в хладилник (2°C до 8°C) за всички дози до 24 часа.
- на стайна температура (20°C до 25°C) до 6 часа за дозата 0,2 mg с албумин (човешки).
- на стайна температура (20°C до 25°C) до 12 часа за дози 0,5 mg или по-големи.

Изхвърлете разреждения инфузионен разтвор, ако времето на съхранение надвишава тези граници.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не превишават 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2 mg концентрат за инфузионен разтвор

1 ml концентрат за инфузионен разтвор в 2 ml флакон от прозрачно стъкло тип I със сива хлоробутилова запушалка с покритие и алуминиева обкатка с тъмносиньо отчупващо се капаче, съдържащ 2 mg одронекстамаб.

Опаковка от един флакон.

80 mg концентрат за инфузионен разтвор

4 ml концентрат за инфузионен разтвор в 10 ml флакон от прозрачно стъкло тип I със сива хлоробутилова запушалка с покритие и алуминиева обкатка с тъмносиньо отчупващо се капаче, съдържащ 80 mg одронекстамаб.

Опаковка от един флакон.

320 mg концентрат за инфузионен разтвор

16 ml концентрат за инфузионен разтвор в 20 ml флакон от прозрачно стъкло тип I със сива хлоробутилова запушалка с покритие и алуминиева обкатка с тъмносиньо отчупващо се капаче, съдържащ 320 mg одронекстамаб.

Опаковка от един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки

Трябва да се спазва правилна асептична техника по време на работа с този лекарствен продукт. Ordspono не съдържа консервант и е предназначен само за еднократна употреба. Изхвърлете всяка неизползвана част, останала във флакона. Не разклащайте.

Указания за разреждане

Преди приложение проверете визуално за видими частици и промяна в цвета. Ordspono е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, има промяна в цвета или съдържа видими частици.

Приготвяне на доза 0,2 mg

- Пригответе албумин (човешки) в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в инфузионен сак от 100 ml [поливинилхлорид (PVC) или полиолефин (PO)] съгласно Таблица 12 по-долу.
 - Забележка:** Албумин (човешки) се изисква само за дозата 0,2 mg, за да се предотврати адсорбцията на одронекстамаб в интравенозния филтър. Когато се използва албумин (човешки), моля, вижте Проследимост в точка 4.4.
- Крайната концентрация на албумин (човешки) трябва да бъде 0,04%.

Таблица 12: Примери за концентрация на албумин (човешки) и обеми, необходими за доза 0,2 mg

Концентрация на албумин (човешки) ^a	Обем на албумин (човешки) за добавяне към 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, инфузионен сак
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml

Концентрация на албумин (човешки) ^a	Обем на албумин (човешки) за добавяне към 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, инфузионен сак
25%	0,16 ml
^a Албумин (човешки): използвайте концентрация според локалната наличност. Примерите включват, но не се ограничават до следните концентрации: 5%, 20% или 25%.	

- Смесете албумин (човешки) и натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор чрез леко обръщане. Не разклащайте.
- Вземете 1 флакон от 2 mg Ordspono.
- Изтеглете 0,1 ml от флакона с 2 mg Ordspono, като използвате спринцовка от 1 ml, и добавете в приготвения инфузионен сак от 100 ml.
- Смесете разреждения разтвор чрез леко обръщане. Не разклащайте.

Приготвяне на доза 0,5 mg

- Вземете инфузионен сак от 50 ml (PVC или PO), съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
- Вземете 1 флакон от 2 mg Ordspono.
- Изтеглете 0,25 ml от флакона с 2 mg Ordspono, като използвате спринцовка от 1 ml, и добавете в приготвения инфузионен сак от 50 ml.
- Смесете разреждения разтвор чрез леко обръщане. Не разклащайте.

Приготвяне на доза 1 mg или повече

- Вземете инфузионен сак от 50 или 100 ml (PVC или PO), съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
- Вземете необходимия брой флакони и изтеглете съответния обем Ordspono.
 - Вижте Таблица 13 за конкретния обем за предвидената доза.
 - Вижте Таблица 14 за конкретния обем за промени в дозата (вж. точка 4.2).
- Добавете подходящия обем Ordspono към интравенозния сак.
- Смесете разреждения разтвор чрез леко обръщане. Не разклащайте.

Обобщени таблици за разреждане преди приложение

Table 13: Обеми на Ordspono за добавяне към инфузионния сак (стандартни дози)

Доза Ordspono (mg)	Количество Ordspono на флакон (mg)	Концентрация на флакона (mg/ml)	Общ обем на Ordspono за приготвяне на дозата (ml)	Изисква се албумин (човешки)	Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, обем на инфузионния сак (PO или PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Да	100
0,5	2	2	0,25	Не	50
2	2	2	1	Не	50 или 100
10	2	2	5	Не	50 или 100
80	80	20	4	Не	50 или 100
160	80	20	8	Не	50 или 100
320	320	20	16	Не	50 или 100

Таблица 14: Други обеми Ordspono за добавяне към инфузионния сак за промени в дозата

Доза Ordspono (mg)	Количество Ordspono на флакон (mg)	Концентрация на флакона (mg/ml)	Общ обем на Ordspono (ml)	Изисква се албумин (човешки)	Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, обем на инфузионния сак (PO или PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Не	50 или 100
5	2	2	2,5	Не	50 или 100
40	80	20	2	Не	50 или 100

За условията на съхранение на разрежения разтвор в инфузионните сакове вижте точка 6.3.

Начин на приложение

Ordspono е за интравенозно приложение само след разреждане. Ordspono трябва да се разреди, като се използва антисептична техника.

- Първият цикъл Ordspono се прилага като 4-часова инфузия. Ако Ordspono се понася, в Цикъл 2, Ден 1 времето на инфузията може да се намали до час за всички последващи дози.
- Ordspono не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.
- Вижте Таблица 1 за премедикация и постмедикация.
- За дози, които не се понасят, вижте Таблицы 4, 5 и 6 за указания за овладяване.

След като Ordspono се разреди според указанията по-горе, приложете както следва:

- Свържете подготвения сак за интравенозна инфузия, съдържащ крайния разтвор Ordspono, към интравенозна система от поливинилхлорид (PVC), полиетилен (PE)-линеен PVC или полиуретан (PU). Препоръчва се да се използва полиетерсулфонов (PES) филтър 0,2 микрона или 5 микрона.
- Заредете интравенозната система с Ordspono до края на тръбичката.
- Не смесвайте Ordspono с други лекарствени продукти и не прилагайте едновременно други лекарствени продукти чрез същата интравенозна система.
- След завършване на инфузията на Ordspono промийте инфузионната система с подходящ обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се уверите, че е приложено цялото съдържание на инфузионния сак.

Изхвърляне

Изхвърлянето на лекарствени продукти в околната среда трябва да бъде сведено до минимум. Лекарствените продукти не трябва да се изхвърлят чрез отпадни води и трябва да се избягва изхвърлянето им чрез битови отпадъци.

Следните точки трябва да се спазват стриктно по отношение на употребата и изхвърлянето на спринцовки и други медицински остри предмети:

- Иглите и спринцовките никога не трябва да се използват повторно.
- Поставете всички използвани игли и спринцовки в контейнер за остри предмети (устойчив на пробиване контейнер за еднократна употреба).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Съединени американски щати

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да осигури във всяка държава членка, в която Ordspoно се предлага на пазара, всички пациенти/обгрижващи лица, които се очаква да използват Ordspoно, да имат достъп до/са получили карта на пациента, която ще информира и обяснява на пациентите рисковете от синдром на освобождаване на цитокини (CRS) и невротоксичност, включително синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (ICANS). Картата на пациента включва също важна информация за медицинските специалисти, които лекуват пациента, че пациентът получава Ordspoно, което може да причини CRS и невротоксичност, включително ICANS.

- **Картата на пациента** трябва да съдържа следните ключови съобщения:
 - Описание на основните признаци и симптоми на CRS и невротоксичност, включително ICANS
 - Напомняне, че пациентите трябва да бъдат инструктирани да останат в близост до специализирано лечебно заведение в продължение на поне 24 часа след приложението на всяка доза в рамките на схемата на увеличаване на стъпки на дозата Ordspoно и след първата пълна доза.
 - Описание кога в спешен порядък да се обърнат към медицински специалист или да потърсят спешна помощ, ако се появят признаци и симптоми на CRS или невротоксичност, включително ICANS
 - Данни за контакт с предписващия лекар

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а, ал. 4 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се предоставят допълнителни доказателства за ефикасността и безопасността на одронекстамаб при рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом, ПРУ ще предостави резултати от проучване R1979-NM-2299 - рандомизирано, открито изпитване фаза 3 за оценка на ефикасността и безопасността на одронекстамаб спрямо стандартно лечение при участници с рецидивиращ или рефрактерен агресивен В-клетъчен неходжкинов лимфом	ноември 2028 г.
За да се предоставят допълнителни доказателства за ефикасността и безопасността на одронекстамаб при рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом, ПРУ ще предостави резултати от проучване R1979-ONC-22102 - открито, рандомизирано изпитване фаза 3 за сравнение на ефикасността и безопасността на одронекстамаб в комбинация с леналидомид спрямо ритуксимаб в комбинация с леналидомид при участници с рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом и маргиналнозонов лимфом.	септември 2031 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ordspono 2 mg концентрат за инфузионен разтвор
одронекстамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 2 mg одронекстамаб в 1 ml при концентрация 2 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор
2 mg/1 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не разклащайте флакона.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1843/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ordspono 2 mg концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)
одронекстамаб
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 mg/1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ordspono 80 mg концентрат за инфузионен разтвор
одронекстамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 80 mg одронекстамаб в 4 ml при концентрация 20 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор

80 mg/4 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не разклащайте флакона.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1843/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ordspono 80 mg концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)
одронекстамаб
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

80 mg/4 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ordspono 320 mg концентрат за инфузионен разтвор
одронекстамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 320 mg одронекстамаб в 16 ml при концентрация 20 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор

320 mg/16 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не разклащайте флакона.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1843/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ordspono 320 mg концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)
одронекстамаб
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

320 mg/16 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА РАЗДЕЛИТЕЛЯ НА ОПАКОВКАТА ПОД ФОРМАТА НА ХАРТИЕНА ЛИСТОВКА В КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

6. ДРУГО

Разделител на опаковката

Тези страници умишлено са оставени празни.

Отпечатаната листовка е включена в картонената опаковка.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Ordspono 2 mg концентрат за инфузионен разтвор
Ordspono 80 mg концентрат за инфузионен разтвор
Ordspono 320 mg концентрат за инфузионен разтвор
одронекстамаб (odronextamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде Карта на пациента. Прочетете я внимателно и спазвайте посочените в нея указания. Винаги носете тази Карта на пациента със себе си.
- Винаги показвайте Картата на пациента на лекаря или медицинската сестра, когато се срещате с тях или отивате в болница.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ordspono и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Ordspono
3. Как се прилага Ordspono
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ordspono
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ordspono и за какво се използва

Ordspono е вид антитяло, което е лекарство за рак. Ordspono съдържа активното вещество одронекстамаб.

Ordspono се използва при възрастни за лечение на следните видове рак на кръвта:

- Фоликуларен лимфом (ФЛ)
- Дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДБЕКЛ)

При ФЛ и ДБЕКЛ един вид бели кръвни клетки, които Ви защитават от инфекция, наречени „В-клетки“, стават ракови. Абнормните В-клетки не функционират правилно и растат твърде бързо. Тези ракови В-клетки изтласкват нормалните В-клетки в костния мозък и лимфните възли.

Ordspono се прилага при пациенти, които вече са опитали поне две предишни лечения за ФЛ или ДБЕКЛ, но ракът им не е реагирал (рефрактерен) или се е върнал отново (рецидивираш).

Как действа Ordspono

Активното вещество в Ordspono - одронекстамаб - е биспецифично моноклонално антитяло. Това е вид протеин, който се свързва с две конкретни мишени в тялото.

- В този случай одронекстамаб се свързва с целево вещество, което се намира в В-клетките, включително раковите В-клетки, и друга мишена, която се намира в Т-клетките, различен тип бели кръвни клетки.
- Т-клетките са друга част от защитната система на организма, които могат да унищожават клетки „нашественици“.
- Чрез свързване на Т-клетки и В-клетки заедно като мост, Ordspono помага на Т-клетките да унищожат раковите В-клетки.
- Това спомага да се контролират ФЛ и ДБЕКЛ и да се предотврати тяхното разпространение.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Ordspono

Не трябва да Ви се прилага Ordspono,

- ако сте алергични към одронекстамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако мислите, че може да сте алергични или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Ordspono.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Ordspono, ако:

- някога сте имали проблеми със сърцето, белите дробове, черния дроб или бъбреците
- имате инфекция или сте имали инфекция в миналото, която е продължила дълго време или продължава да се връща. Инфекцията трябва да се лекува преди да получите Ordspono.
- наскоро сте били ваксинирани или предстои да получите ваксина в близко бъдеще. Някои ваксини не трябва да се поставят, докато получавате лечение с Ordspono.

Ако някое от горните се отнася за Вас или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Ordspono.

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако получите признаци или симптоми на някоя от изброените по-долу нежелани реакции по време на или след лечение с Ordspono. Може да се нуждаете от незабавно медицинско лечение. Най-честите признаци или симптоми на всяка нежелана реакция са изброени в точка 4 под „Сериозни нежелани реакции“.

- **Синдром на освобождаване на цитокини (СОЦ)** – състояние, което може да настъпи при използване на лекарства, които стимулират Т-клетките. СОЦ може да бъде животозастрашаващ.
 - Признаците и симптомите на СОЦ може да включват висока температура, усещане за замаяност или прималяване и затруднено дишане.
 - Преди или след определени инфузии може да Ви бъдат дадени лекарства, които помагат за намаляване на възможните нежелани ефекти на СОЦ.
 - Вашият лекар ще наблюдава как действа лечението и ще Ви помоли да останете в близост до специализирано лечебно заведение в продължение на най-малко 24 часа след приложението на всяка доза в рамките на схемата на увеличаване на стъпки на дозата Ordspono, както и след първата пълна доза.
- **Инфекции** – може да получите признаци или симптоми на инфекция (например висока температура, втрисане, кашлица или болка при уриниране), включително животозастрашаващи инфекции, които може да доведат до смърт.
 - Признаците и симптомите на инфекция могат да варират в зависимост от това къде в тялото е инфекцията.

- Вашият лекар ще Ви предпише друго лекарство, за да предотврати определени видове инфекции, докато получавате Ordspono.
- **Ефекти върху нервната система** – може да получите признаци или симптоми, които може да включват обърканост или проблеми с говора.
- **Синдром на туморен лизис** – при някои хора може да се наблюдават необичайни нива на някои соли (като калий и пикочна киселина) в кръвта, причинени от бързия разпад на ракови клетки по време на лечението.
 - Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви направят кръвни изследвания, за да проверят за това състояние.
 - Преди всяка инфузия на Ordspono трябва да сте добре хидратирани и може да получите лекарства, които да помогнат за понижаване на високите нива на пикочна киселина.
 - Тези мерки може да помогнат за намаляване на евентуалните нежелани ефекти на синдрома на туморен лизис.
- **Възпаление на белия дроб (пневмонит/интерстициална белодробна болест)** – може да получите признаци или симптоми, които могат да включват нова или влошаваща се кашлица, задух.

Деца и юноши

Ordspono не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като Ordspono не е проучван за тази възрастова група.

Други лекарства и Ordspono

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, получени без рецепта, и билкови препарати.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди и по време на лечението. Ordspono не се препоръчва по време на бременност и при жени, които може да забременеят и не използват контрацепция. Ordspono може да увреди плода.

Контрацепция

Жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 6 месеца след последната доза Ordspono.

Кърмене

Не трябва да кърмите по време на и в продължение на най-малко 6 месеца след последната доза Ordspono. Това се налага, защото не е известно дали Ordspono преминава в кърмата и следователно може да увреди бебето.

Шофиране и работа с машини

Ordspono повлиява в малка степен способността за шофиране, каране на колело или работа с инструменти или машини. Някои хора може да се почувстват уморени, замаяни или объркани, докато приемат Ordspono. Ако почувствате някакви симптоми, които могат да повлияят на способността Ви да шофирате, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини, докато симптомите Ви изчезнат. Вижте точка 4 за повече информация относно нежеланите реакции.

3. Как се прилага Ordspono

Ordspono се прилага под наблюдението на лекар с опит в прилагането на такива лекарства. Следвайте схемата на лечение, която Ви е обяснена от Вашия лекар. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Как се прилага Ordspono

Ordspono се прилага като капково вливане във вена (интравенозна инфузия).

- За Цикли 1, 2, 3 и 4 цикълът на лечение е 21 дни.
- Ordspono се прилага в продължение на 4 часа по време на Цикъл 1 и в Ден 1 от Цикъл 2.
- Следващите дози могат да се прилагат в продължение на 1 час, ако нежеланите реакции не са твърде тежки.
- След Цикъл 4 ще получавате поддържаща доза на всеки 2 седмици.

Лекарства, давани преди и след лечение с Ordspono

Ще Ви бъдат дадени други лекарства преди и след лечението с Ordspono в Цикъл 1 и дни 1 и 8 от Цикъл 2. Тези лекарства помагат за намаляване на риска от CRS и реакции, свързани с инфузията (IRR). Тези лекарства могат да включват:

- Кортикостероиди – като дексаметазон
- Парацетамол
- Антихистамин - като дифенхидрамин

След Ден 8 от Цикъл 2 Вашият лекар ще реши дали трябва да продължите да приемате други лекарства, за да се намалят нежеланите реакции на Ordspono по време на следващите цикли.

Колко Ordspono се прилага

За лечение на фоликуларен лимфом (ФЛ) и дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДБЕКЛ) цикълът на лечение с Ordspono в Цикли 1, 2, 3 и 4 е 21 дни.

В Цикъл 1 ще Ви бъдат дадени увеличаващи се дози Ordspono за лечение на ФЛ или ДБЕКЛ в следните дни:

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

В Цикли 2, 3 и 4 ще Ви бъде приложена доза в дни 1, 8 и 15:

- за фоликуларен лимфом: 80 mg
- за дифузен В-едроклетъчен лимфом: 160 mg

Ако прилагането на Вашата доза Ordspono се забави по някаква причина, може да се наложи да започнете отново лечението от Цикъл 1.

Една седмица след края на Цикъл 4 ще получавате поддържаща доза на всеки 2 седмици. Поддържащите дози са както следва:

- за фоликуларен лимфом: 160 mg
- за дифузен В-едроклетъчен лимфом: 320 mg

Ако ракът Ви е бил в ремисия в продължение на най-малко 9 месеца, Вашият лекар може да реши да намали честотата на прилагане от всеки 2 седмици на всеки 4 седмици.

Вашият лекар може да продължи лечението Ви, докато продължавате да се повлиявате от Ordspono или докато нежеланите реакции не са твърде тежки. Вашият лекар може да отложи или напълно да спре Вашето лечение с Ordspono, ако имате определени нежелани реакции.

Ако пропуснете час при лекаря

Ако пропуснете час при лекаря, незабавно запишете нов. За да бъде лечението напълно ефективно, много е важно да не пропуснете доза.

Ако сте спрели да получавате Ordspono

Не спирайте лечението с Ordspono, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар. Това се налага, защото спирането на лечението може да влоши състоянието Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Тези нежелани реакции могат да се появят по всяко време на лечението или дори след края на лечението Ви.

Сериозни нежелани реакции

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някакви симптоми на следните сериозни нежелани реакции. Може да получите само един или някои от тези симптоми.

Синдром на освобождаване на цитокини (много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души)

Признаците и симптомите могат да включват:

- висока температура (38°C или по-висока)
- усещане за замаяност или прималяване
- ускорен или неравномерен сърдечен ритъм
- затруднено дишане
- втрисане или треперене
- главоболие

Инфекции (много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души)

Признаците и симптомите могат да включват:

- висока температура (38°C или по-висока)
- втрисане или треперене
- кашлица или усещане за задух
- възпалено гърло
- болка при уриниране

Много чести инфекции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- COVID 19
- инфекция на белия дроб (пневмония)
- инфекция с цитомегаловирус, която може да причини сериозни усложнения при хора, чиято имунна система е отслабена
- инфекция на носа и гърлото (инфекция на горните дихателни пътища)
- инфекция на пикочните пътища
- инфекция с херпес вирус

Чести инфекции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекция на дихателните пътища
- гъбична инфекция
- възпаление на синусите (синусит)
- отравяне на кръвта (сепсис)
- бактерии в кръвта (бактеремия)

Ефекти върху нервната система (нечести: може да засегнат до 1 на 100 души)

Признаците и симптомите може да включват:

- главоболие
- замаяност
- понижена функция на мозъка, като проблеми с мисленето
- тревожност
- обърканост

Синдром на туморен лизис (нечести: може да засегнат до 1 на 100 души)

Признаците и симптомите може да включват:

- слабост
- задух
- обърканост
- неравномерен сърдечен ритъм
- мускулни крампи

Възпаление на белия дроб (пневмонит/интерстициална белодробна болест) (чести: може да засегнат до 1 на 10 души)

Признаците и симптомите могат да включват:

- задух
- нова или влошаваща се кашлица

Ако имате някой от тези признаци или симптоми по време на или след лечение с Ordspono, незабавно уведомете Вашия лекар. Може да се нуждаете от медицинско лечение.

Други нежелани реакции

Други нежелани реакции са изброени по-долу. Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от тези нежелани реакции.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- висока температура (пирексия)
- мускулна болка или болка в костите (мускулно-скелетна болка)
- чувство на умора (изтощение)
- диария
- обрив
- кашлица
- подути ръце, глезени или ходила (едем)
- гадене
- коремна болка (абдоминална болка)
- запек
- реакции, свързани с инфузията (IRR)
- понижен апетит
- затруднение при заспиване или поддържане на съня (инсомния)
- ниско кръвно налягане (хипотония)

- главоболие
- задух в покой или при физическо усилие (диспнея)
- повръщане

Наблюдавани при кръвни изследвания

- нисък брой червени кръвни клетки (анемия), от което може да изпитвате умора или да имате задух
- Ниски нива на някои видове бели кръвни клетки (неутропения, левкопения, лимфопения), които могат да повишат риска от инфекция
- Нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), което може да Ви направи по-склонни към поява на синини или кръвене
- Ниско ниво на калий, натрий или фосфати (хипокалиемия, хипонатриемия или хипофосфатемия)
- Високо ниво на захар в кръвта (хипергликемия)
- Високо ниво на аланин аминотрансфераза или аспартат аминотрансфераза в кръвта

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Ускорен или неравномерен сърдечен ритъм (тахикардия)
- Слабост, изтръпване и болка, обикновено в ръцете и краката (периферна невропатия)
- Обърканост, дезориентация, сънливост (промени в психичния статус)
- Заболяване, което предизвиква възпаление на белодробната тъкан, което може да засегне способността Ви да дишате (интерстициална белодробна болест)
- Висока температура поради ниски нива на неутрофилите (вид бели кръвни клетки)

Наблюдавани при кръвни изследвания

- Високо ниво на гама-глутамилтрансфераза - ензим, който се намира предимно в черния дроб
- Ниско ниво на магнезий (хипомагнезиемия)
- Ниско ниво на албумин (хипоалбуминемия)
- Повишени нива на билирубин, което може да причини пожълтяване на кожата и очите и тъмна урина

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Затруднения с говора (афазия)
- Бързо разграждане на туморните клетки, наречено синдром на туморен лизис. Това може да причини химически промени в кръвта и увреждане на органи, включително бъбреците, сърцето и черния дроб
- Ефекти върху нервната система със симптоми, които могат да включват обърканост или намалена бдителност (синдром на невротоксичност, свързан с имунните ефекторни клетки, или невротоксичност)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ordspono

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“/, EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Ordspono ще се съхранява от медицински специалисти в болницата или клиниката. Тази информация за съхранение е за тяхно ползване.

Неотворен флакон

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за разределения инфузионен разтвор Ordspono, както следва:

- в хладилник (2°C до 8°C) за всички дози до 24 часа.
- на стайна температура (20°C до 25°C) до 6 часа за дозата 0,2 mg с албумин (човешки).
- на стайна температура (20°C до 25°C) до 12 часа за дози 0,5 mg или по-големи.

Изхвърлете разределения инфузионен разтвор, ако времето на съхранение надвишава тези граници.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не превишават 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

Вашият лекар ще изхвърли по подходящ начин останалото количество ненужно лекарство. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ordspono

Активно вещество: одронекстамаб.

- Ordspono 2 mg: Всеки флакон съдържа 2 ml одронекстамаб (в 1 ml концентрат) при концентрация 2 mg/1 ml.
- Ordspono 80 mg: Всеки флакон съдържа 80 mg одронекстамаб (в 4 ml концентрат) при концентрация 20 mg/1 ml.

- Ordspono 320 mg: Всеки флакон съдържа 320 mg одронекстамаб (в 16 ml концентрат) при концентрация 20 mg/1 ml.

Други съставки: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80 (E433) и вода за инъекции.

Как изглежда Ordspono и какво съдържа опаковката

Ordspono концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) се доставя като бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, предоставен в стъклен флакон.

Всяка опаковка съдържа по един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Трябва да се имат предвид процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.

Указания за разреждане

Общи предпазни мерки

Трябва да се спазва правилна асептична техника по време на работа с този лекарствен продукт. Ordspono не съдържа консервант и е предназначен само за еднократна доза. Изхвърлете всяка неизползвана част, останала във флакона. Не разклащайте.

Вид и съдържание на опаковката

2 mg концентрат за инфузионен разтвор

1 ml концентрат за инфузионен разтвор в прозрачен тип I стъклен флакон от 2 ml със сива хлоробутилова запушалка с покритие и алуминиева обкатка с тъмносиво отчупващо се капаче, съдържащ 2 mg одронекстамаб.

Опаковка от един флакон.

80 mg концентрат за инфузионен разтвор

4 ml концентрат за инфузионен разтвор в прозрачен тип I стъклен флакон от 10 ml със сива хлоробутилова запушалка с покритие и алуминиева обкатка със светложелто отчупващо се капаче, съдържащ 80 mg одронекстамаб.

Опаковка от един флакон.

320 mg концентрат за инфузионен разтвор

16 ml концентрат за инфузионен разтвор в прозрачен тип I стъклен флакон от 20 ml със сива хлоробутилова запушалка с покритие и алуминиева обкатка с бяло отчупващо се капаче, съдържащ 320 mg одронекстамаб.

Опаковка от един флакон.

Указания за разреждане

Преди приложение проверете визуално за видими частици и промяна в цвета. Ordspono е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, има промяна в цвета или съдържа видими частици.

Приготвяне на доза 0,2 mg

- Пригответе албумин (човешки) в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в инфузионен сак от 100 ml [поливинилхлорид (PVC) или полиолефин (PO)] съгласно Таблица 11 по-долу.
 - **Забележка:** Албумин (човешки) се изисква само за дозата 0,2 mg, за да се предотврати адсорбцията на одронекстамаб в интравенозния филтър. Когато се използва албумин (човешки), моля, вижте Проследимост в точка 4.4.
- Крайната концентрация на албумин (човешки) трябва да бъде 0,04%.

Таблица 1: Примери за концентрация на албумин (човешки) и обеми, необходими за дозата 0,2 mg

Концентрация на албумин (човешки)^a	Обем на албумин (човешки) за добавяне към 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, инфузионен сак
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
^a Албумин (човешки): използвайте концентрация според локалната наличност. Примерите включват, но не се ограничават до следните концентрации: 5%, 20% или 25%.	

- Смесете албумин (човешки) и натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор чрез леко обръщане. Не разклащайте.
- Вземете 1 флакон от 2 mg Ordspono.
- Изтеглете 0,1 ml от флакона с 2 mg Ordspono, като използвате спринцовка от 1 ml, и добавете в приготвения инфузионен сак от 100 ml.
- Смесете разреждения разтвор чрез леко обръщане. Не разклащайте.

Приготвяне на доза 0,5 mg

- Вземете инфузионен сак от 50 ml (PVC или PO), съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
- Вземете 1 флакон от 2 mg Ordspono.
- Изтеглете 0,25 ml от флакона с 2 mg Ordspono, като използвате спринцовка от 1 ml, и добавете в приготвения инфузионен сак от 50 ml.
- Смесете разреждения разтвор чрез леко обръщане. Не разклащайте.

Приготвяне на доза 1 mg или повече

- Вземете инфузионен сак от 50 или 100 ml (PVC или PO), съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
- Вземете необходимия брой флакони и изтеглете съответния обем Ordspono.
 - Вижте Таблица 2 за конкретния обем за предвидената доза.
 - Вижте Таблица 3 за конкретния обем за промени в дозата (вж. точка 4.2 от КХП).
- Добавете подходящия обем Ordspono към интравенозния сак.
- Смесете разреждения разтвор чрез леко обръщане. Не разклащайте.

Обобщени таблици за разреждане преди приложение

Таблица 2: Обеми на Ordspono за добавяне към инфузионния сак (стандартни дози)

Доза Ordspono (mg)	Количество Ordspono на флакон (mg)	Концентрация на флакона (mg/ml)	Общ обем на Ordspono за приготвяне на дозата (ml)	Изисква се албумин (човешки)	Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, обем на инфузионния сак (PO или PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Да	100
0,5	2	2	0,25	Не	50
2	2	2	1	Не	50 или 100
10	2	2	5	Не	50 или 100

Доза Ordspono (mg)	Количество Ordspono на флакон (mg)	Концентрация на флакона (mg/ml)	Общ обем на Ordspono за приготвяне на дозата (ml)	Изисква се албумин (човешки)	Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, обем на инфузионния сак (PO или PVC) (ml)
80	80	20	4	Не	50 или 100
160	80	20	8	Не	50 или 100
320	320	20	16	Не	50 или 100

Таблица 3: Други обеми Ordspono за добавяне към инфузионния сак за промени в дозата

Доза Ordspono (mg)	Количество Ordspono на флакон (mg)	Концентрация на флакона (mg/ml)	Общ обем на Ordspono (ml)	Изисква се албумин (човешки)	Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, обем на инфузионния сак (PO или PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Не	50 или 100
5	2	2	2,5	Не	50 или 100
40	80	20	2	Не	50 или 100

За условията на съхранение на разределения разтвор в инфузионните сакове вижте „Съхранение“ по-долу.

Начин на приложение

Ordspono е за интравенозно приложение само след разреждане. Ordspono трябва да се разреди, като се използва антисептична техника.

- Първият цикъл Ordspono се прилага като 4-часова инфузия. Ако Ordspono се понася, в Цикъл 2, Ден 1 времето на инфузията може да се намали до 1 час за всички последващи дози.
- Ordspono не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.
- Вижте Таблица 1 за премедикация и постмедикация.
- За дози, които не се понасят, вижте Таблицы 4, 5 и 6 за указания за овладяване.

След като Ordspono се разреди според указанията по-горе, приложете както следва:

- Свържете подготвения сак за интравенозна инфузия, съдържащ крайния разтвор Ordspono, към интравенозна система от поливинилхлорид (PVC), полиетилен (PE)-линеен PVC или полиуретан (PU). Препоръчва се да се използва полиетерсулфонов (PES) филтър 0,2 микрона или 5 микрона.
- Заредете интравенозната система Ordspono до края на тръбичката.
- Не смесвайте Ordspono с други лекарствени продукти и не прилагайте едновременно други лекарствени продукти чрез същата интравенозна система.
- След завършване на инфузията на Ordspono промийте инфузионната система с подходящ обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се уверите, че е приложено цялото съдържание на инфузионния сак.

Съхранение

Неотворен флакон

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Съхранение на разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за разредения инфузионен разтвор Ordspono, както следва:

- в хладилник (2°C до 8°C) за всички дози до 24 часа.
- на стайна температура (20°C до 25°C) до 6 часа за дозата 0,2 mg с албумин (човешки).
- на стайна температура (20°C до 25°C) до 12 часа за дози 0,5 mg или по-големи.

Изхвърлете разредения инфузионен разтвор, ако времето на съхранение надвишава тези граници.

Изхвърляне

Изхвърлянето на лекарствени продукти в околната среда трябва да бъде сведено до минимум. Лекарствените продукти не трябва да се изхвърлят чрез отпадни води и трябва да се избягва изхвърлянето им чрез битови отпадъци.

Следните точки трябва да се спазват стриктно по отношение на употребата и изхвърлянето на спринцовки и други медицински остри предмети:

- Иглите и спринцовките никога не трябва да се използват повторно.
- Поставете всички използвани игли и спринцовки в контейнер за остри предмети (устойчив на пробиване контейнер за еднократна употреба).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД
УСЛОВИЕ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.