

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ordspono 2 mg koncentrát pro infuzní roztok

Ordspono 80 mg koncentrát pro infuzní roztok

Ordspono 320 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ordspono 2 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje 2 mg odronextamabu v 1 ml v koncentraci 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje 80 mg odronextamabu ve 4 ml v koncentraci 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje 320 mg odronextamabu v 16 ml v koncentraci 20 mg/ml.

Odronextamab je rekombinantní humánní bispecifická protilátka na bázi imunoglobulinu (Ig)G4, která se váže na CD20 a CD3. Odronextamab je produkován rekombinantní DNA technologií v suspenzní kultuře buněk ovarií křečika čínského (CHO).

Pomocná látka se známým účinkem

2 mg injekční lahvička odronextamabu obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v jedné 1 ml injekční lahvičce, což odpovídá 1 mg/ml.

80 mg injekční lahvička odronextamabu obsahuje 4 mg polysorbátu 80 v jedné 4 ml injekční lahvičce, což odpovídá 1 mg/ml.

320 mg injekční lahvička odronextamabu obsahuje 16 mg polysorbátu 80 v jedné 16 ml injekční lahvičce, což odpovídá 1 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok s pH 5,8 a rozsahem osmolality 276–414 mmol/kg u koncentrace 2 mg/ml (2 mg) a 291–437 mmol/kg u koncentrace 20 mg/ml (80 mg a 320 mg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ordspono v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (r/r FL) po dvou nebo více liniích systémové léčby.

Přípravek Ordspono v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (r/r DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Ordspono smí být podáván pouze pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou onkologických pacientů, který má přístup k potřebné lékařské podpoře pro zvládnutí závažných reakcí spojených se syndromem z uvolnění cytokinů (CRS) (viz bod 4.4). Před podáním přípravku Ordspono v 1. cyklu má být k dispozici alespoň 1 dávka tocilizumabu, aby mohla být použita v případě CRS. Přístup k další dávce tocilizumabu má být k dispozici do 8 hodin od použití předchozí dávky tocilizumabu.

Dávkování

Profylaxe, premedikace a postmedikace pro léčbu pacientů s r/r FL nebo r/r DLBCL

Přípravek Ordspono má být podáván dobře hydratovaným pacientům.

Premedikace musí být podána pro každou dávku v 1. cyklu a v 1. a 8. den 2. cyklu a postmedikace ve 3., 10. a 17. den 1. cyklu a 2. den 2. cyklu, jak je popsáno v tabulce 1, aby se snížilo riziko syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) nebo reakcí spojených s infuzí (IRR) (viz bod 4.4). Premedikace může pokračovat i po 8. dni 2. cyklu, dokud nebude dávka tolerována bez CRS nebo IRR. Kromě toho se doporučuje profylaxe ke snížení rizika infekce (viz bod 4.4), syndromu nádorového rozpadu (TLS) a gastrointestinálních (GI) nežádoucích účinků vyvolaných kortikosteroidy.

Tabulka 1: Premedikace a postmedikace pro pacienty s r/r FL nebo r/r DLBCL

Léčebný cyklus a den	Medikace	Dávka	Podání vzhledem k infuzi přípravku Ordspono
1. cyklus: 1., 2., 8., 9., 15. a 16. den	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg perorálně nebo ekvivalent Vynechejte 2., 9. a 16. den, pokud jsou infuze podávány v po sobě jdoucích dnech.	12 až 24 hodin před infuzí
	Kortikosteroid	Dexamethason 20 mg intravenózně	1 až 3 hodiny před infuzí
	Antihistaminikum	Difenhydramin-hydrochlorid 25 mg perorálně nebo intravenózně nebo ekvivalentní antihistaminikum	30 až 60 minut před infuzí
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg až 1 000 mg perorálně	30 až 60 minut před infuzí
1. cyklus: 3., 10. a 17. den	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg perorálně nebo ekvivalent	24 hodin po infuzi

2. cyklus: 1. den	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg perorálně nebo ekvivalent	12 až 24 hodin před infuzí
	Kortikosteroid	Dexamethason 20 mg intravenózně	1 až 3 hodiny před infuzí
	Antihistaminikum	Difenhydramin-hydrochlorid 25 mg perorálně nebo intravenózně nebo ekvivalentní antihistaminikum	30 až 60 minut před infuzí
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg až 1 000 mg perorálně	30 až 60 minut před infuzí
2. cyklus: 2. den	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg perorálně nebo ekvivalent	24 hodin po infuzi
2. cyklus: 8. den	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg* intravenózně	1 až 3 hodiny před infuzí
	Antihistaminikum	Difenhydramin-hydrochlorid 25 mg perorálně nebo intravenózně nebo ekvivalentní antihistaminikum	30 až 60 minut před infuzí
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg až 1 000 mg perorálně	30 až 60 minut před infuzí
*Pokud se u dávky 1. den 2. cyklu vyskytne CRS nebo IRR, podávejte pro další dávky dexamethason 20 mg intravenózně, dokud nebude dávka tolerována bez CRS nebo IRR.			

Doporučená dávka

Doporučená dávka přípravku Ordspono je uvedena v tabulce 2. Pro 1. až 4. cyklus je léčebný cyklus 21 dní. Každá dávka má být podána pouze v případě, že je předchozí dávka tolerována. Postup v případě, že dávky nejsou tolerovány, je uveden v tabulkách 4, 5 a 6.

Přípravek Ordspono má být podáván až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Tabulka 2: Doporučená dávka

		r/r FL	r/r DLBCL	
Den léčby		Dávka přípravku Ordspono		Délka infuze
1. cyklus^a (postupné zvyšování dávky)	1. den	0,2 mg		Podávejte přípravek Ordspono ve 4hodinové infuzi.
	2. den	0,5 mg		
	8. den	2 mg		
	9. den	2 mg		
	15. den	10 mg		
	16. den	10 mg		
2. až 4. cyklus^a	1. den	80 mg	160 mg	Podejte přípravek Ordspono ve 4hodinové infuzi 1. den 2. cyklu. Pokud je tolerován, u všech následných dávek počínaje 8. dnem 2. cyklu lze dobu infuze zkrátit na 1 hodinu.
	8. den	80 mg	160 mg	
	15. den	80 mg	160 mg	
Udržovací léčba (každé 2 týdny)	Začněte 1 týden po	160 mg	320 mg	Podávejte přípravek Ordspono formou 1hodinové infuze každé dva týdny až

		r/r FL	r/r DLBCL	
	skončení 4. cyklu			do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.
Udržovací léčba (každé 4 týdny)	Pokud má pacient úplnou odpověď (CR) po dobu 9 měsíců, podávejte udržovací dávku přípravku Ordspono každé 4 týdny	160 mg	320 mg	Podávejte přípravek Ordspono formou 1hodinové infuze každé 4 týdny až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.
r/r FL = relabující nebo refrakterní folikulární lymfom; r/r DLBCL = relabující nebo refrakterní difuzní velkobuněčný B-lymfom. * V 1. až 4. cyklu trvá jeden léčebný cyklus 21 dní.				

Doporučení pro opětovné zahájení léčby přípravkem Ordspono po odložení dávky u pacientů s r/r FL nebo r/r DLBCL

Tabulka 3 uvádí doporučení pro opětovné zahájení léčby po odložení dávky. Ohledně doporučení týkajících se opakovaného zahájení léčby po odložení dávky kvůli CRS viz tabulka 4, nebo kvůli IRR nebo TLS viz tabulka 6.

Tabulka 3: Doporučení pro opětovné zahájení léčby přípravkem Ordspono po odložení dávky

Cyklus	Den	Poslední podaná dávka	Čas od poslední podané dávky	Akce pro další dávku
1.	1.	0,2 mg	Více než 3 dny	Znovu začněte od 0,2 mg (1. cyklus, 1. den)
	2.	0,5 mg	Méně než 2 týdny	Podejte další dávku podle rozpisu ^a
			2 týdny nebo déle	Znovu začněte od 0,2 mg (1. cyklus, 1. den)
	8. a 9.	2 mg	Méně než 3 týdny	Podejte další dávku podle rozpisu ^a
			3 až 4 týdny	Podejte 2 mg (1. cyklus, 9. den) a pak pokračujte podle plánovaného rozpisu léčby.
			Více než 4 týdny	Znovu začněte od 0,2 mg (1. cyklus, 1. den)
	15. a 16.	10 mg	Méně než 3 týdny	Podejte další dávku podle rozpisu ^a
			3 až 5 týdnů	Podejte 10 mg (1. cyklus, 16. den) a pak pokračujte podle plánovaného rozpisu léčby.
			Více než 5 týdnů	Znovu začněte od 0,2 mg (1. cyklus, 1. den)
2 až 4	1., 8., 15.	• r/r FL: 80 mg • r/r DLBCL: 160 mg	Méně než 7 týdnů	Podejte další dávku podle rozpisu ^a
			7 až 10 týdnů	Podejte 10 mg (1. cyklus, 16. den), pak pokračujte podle plánovaného rozpisu léčby.

			Více než 10 týdnů	Znovu začněte od 0,2 mg (1. cyklus, 1. den)
Udržovací léčba	Každé 2 týdny NEBO Každé 4 týdny po CR udržované po dobu 9 měsíců	• r/r FL: 160 mg • r/r DLBCL: 320 mg	Méně než 7 týdnů	Podejte další dávku podle rozpisu ^a
			7 až 10 týdnů	Podejte 10 mg (1. cyklus, 16. den), pak pokračujte podle plánovaného rozpisu léčby.
			Více než 10 týdnů	Znovu začněte od 0,2 mg (1. cyklus, 1. den)
POZNÁMKA: Podávejte premedikace a postmedikace podle tabulky 1. r/r FL = relabující nebo refrakterní folikulární lymfom; r/r DLBCL = relabující nebo refrakterní difuzní velkobuněčný B-lymfom. ^a Podle tabulky 2, pokračujte v rozpisu léčby bez přeskočení dávek.				

Léčba nežádoucích účinků při léčbě pacientů s r/r FL nebo r/r DLBCL

Syndrom z uvolnění cytokinů

CRS má být identifikován na základě klinického obrazu (viz bod 4.4). Je třeba zhodnotit jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze a léčit je. Pokud je podezření na CRS, zastavte podávání přípravku Ordspono, dokud CRS neodezní. CRS je třeba léčit podle doporučení v tabulce 4. Je třeba poskytnout podpůrnou léčbu CRS, která může zahrnovat intenzivní péči při závažném nebo život ohrožujícím CRS.

Pokud se vyskytne CRS stupně 1, 2 nebo 3, má být před další dávkou přípravku Ordspono podána premedikace a pacienti mají být častěji sledováni. Další informace o premedikacích najdete v tabulce 1.

Tabulka 4: Doporučení pro léčbu syndromu z uvolnění cytokinů

Stupeň ^a	Přítomné příznaky	Akce
Stupeň 1	Horečka $\geq 38^\circ\text{C}$	• Zastavte infuzi přípravku Ordspono. • Zahajte léčbu podle aktuálních doporučení pro praxi. V případě pokročilého věku, komorbidit, horečky refrakterní na antipyretika zvažte dexamethason^b a/nebo tocilizumab^c. • Po odeznění klinických příznaků CRS obnovte léčbu.^d
Stupeň 2	Horečka $\geq 38^\circ\text{C}$ s: hypotenzí nevyžadující vazopresory a/nebo hypoxií vyžadující podávání nízkoprůtokového kyslíku ^e nazální kanylou nebo metodou „blow-by“ (pomocí masky v blízkosti obličeje)	• Zastavte infuzi přípravku Ordspono a podejte dexamethason^b a/nebo tocilizumab^c. • Po odeznění klinických příznaků CRS obnovte léčbu.^d • U další dávky přípravku Ordspono pacienta častěji monitorujte a zvažte hospitalizaci. • Při recidivujícím CRS stupně 2 podávejte léčbu podle doporučení k CRS stupně 3.

Stupeň ^a	Přítomné příznaky	Akce
Stupeň 3	Horečka $\geq 38^\circ\text{C}$ s: hypotenzí vyžadující vazopresor (s vazopresinem nebo bez něj) a/nebo hypoxií vyžadující podávání vysokoprůtokového kyslíku ^e nazální kanylou, obličejovou maskou, jednosměrnou výdechovou (<i>non-rebreather</i>) maskou nebo maskou s Venturiho tryskou.	• Zastavte infuzi přípravku Ordspono, podejte dexamethason^f a/nebo tocilizumab^c a poskytněte podpůrnou léčbu, která může zahrnovat intenzivní péči. • Když klinické příznaky CRS vymizí, další dávka přípravku Ordspono má být podána nejméně 5 dní po předchozí dávce následujícím způsobem: • Na další dávku přípravku Ordspono pacienta hospitalizujte. • V případě CRS, ke kterému dojde 1. den 1. cyklu nebo 2. den 1. cyklu, se mají dávky 0,2 mg nebo 0,5 mg přípravku Ordspono zopakovat. • U CRS, ke kterému dojde 8. den 1. cyklu nebo později, snižte dávku na 50 % poslední podané dávky. • Pokud nedojde k recidivě, dokončete postupně zvyšování dávky (je-li to relevantní) a pokračujte v podávání podle tabulky 2. • Pokud CRS recidivuje, podávejte léčbu podle doporučení v této tabulce. Pokud je CRS refrakterní na dexamethason a tocilizumab: • Zvažte alternativní anticytokinovou léčbu a/nebo alternativní imunosupresivní léčbu.
Stupeň 4	Horečka $\geq 38^\circ\text{C}$ s: hypotenzí vyžadující více vazopresorů (kromě vazopresinu) a/nebo hypoxií vyžadující podávání kyslíku za použití pozitivního tlaku (např. CPAP, BiPAP, intubace a mechanická ventilace).	• Natrvalo ukončete podávání přípravku Ordspono. • Zahajte léčbu CRS podáním dexamethasonu^f a/nebo tocilizumabu^c a poskytněte podpůrnou léčbu, která může zahrnovat intenzivní péči. Pokud je CRS refrakterní na dexamethason a tocilizumab: • Zvažte alternativní anticytokinovou léčbu a/nebo alternativní imunosupresivní léčbu.
^a	Na základě konsensu <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> (ASTCT) pro klasifikaci CRS (Lee et al., 2019).	
^b	Dexamethason má být podáván v dávce 10–20 mg denně intravenózně (nebo ekvivalent).	
^c	Tocilizumab 8 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny (nesmí překročit 800 mg na dávku), podle potřeby pro léčbu CRS.	
^d	Pokud došlo k odložení dávky, informace o opětovném zahájení podávání přípravku Ordspono po odložení dávky najdete v tabulce 3.	
^e	Nízkoprůtokový kyslík je definovaný jako kyslík podávaný s průtokem $< 6\text{ l/min}$: vysokoprůtokový kyslík je definovaný jako kyslík podávaný s průtokem $\geq 6\text{ l/min}$.	
^f	Dexamethason má být podáván v dávce 10–20 mg intravenózně každých 6 hodin.	

Neurologická toxicita

Při prvních známkách neurologické toxicity, včetně ICANS, zvažte neurologické vyšetření a vylučte jiné příčiny neurologických příznaků. Poskytněte podpůrnou léčbu, která může zahrnovat intenzivní péči.

Tabulka 5 uvádí doporučení pro léčbu ICANS. Tabulka 6 obsahuje kromě jiných nežádoucích účinků také doporučení pro léčbu neurologické toxicity s výjimkou ICANS.

Tabulka 5: Doporučení pro léčbu ICANS

Stupeň ^{a,b}	Přítomné příznaky ^b	Akce
Stupeň 1	ICE skóre ^c 7–9, nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se spontánně	Zastavte podávání přípravku Ordspono do odeznění ICANS.^d - Podpůrná péče: - Monitorujte neurologické příznaky. - Zvažte neurologickou konzultaci a zobrazovací vyšetření, jak je klinicky indikováno. - Zvažte profylaxi epileptických záchvatů nesedativními antiepileptiky (jako je levetiracetam). - Zvažte dexamethason. Při souběžném CRS podejte také tocilizumab.^e
Stupeň 2	ICE skóre ^c 3–6, nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se po oslovení	Zastavte podávání přípravku Ordspono, do odeznění ICANS.^d - Podpůrná léčba jako u stupně 1. 1 dávka dexamethasonu 10 mg intravenózně a opakujte vyšetření. Opakujte každých 6 až 12 hodin podle potřeby, dokud problém neodezní nebo se neobnoví výchozí stav. Při souběžném CRS podejte také tocilizumab.^e
Stupeň 3	ICE skóre ^c 0–2, nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se pouze na taktilní podnět, nebo epileptické záchvaty, buď: - jakýkoli klinický epileptický záchvat, fokální nebo generalizovaný, který rychle odezní, nebo - nekonvulzivní záchvaty na elektroencefalogramu (EEG), které vymizí intervencí, nebo zvýšený intrakraniální tlak (ICP): fokální/lokální edém při neurozobrazovacím vyšetření	Natrvalo ukončete podávání přípravku Ordspono. - Podpůrná léčba jako u stupně 1. - Dexamethason 10 mg intravenózně každých 6 hodin nebo methylprednisolon 1 mg/kg intravenózně každých 12 hodin.^f Při souběžném CRS podejte také tocilizumab.^e

Stupeň ^{a,b}	Přítomné příznaky ^b	Akce
Stupeň 4	ICE skóre^c 0 nebo snížená úroveň vědomí buď: - Pacienta nelze probudit nebo k probuzení vyžaduje silný nebo opakovaný taktilní podnět, nebo - stupor nebo kóma, nebo epileptické záchvaty, buď: - život ohrožující prolongovaný epileptický záchvat (> 5 minut), nebo - opakující se klinické nebo elektrické epileptické záchvaty bez návratu na výchozí stav mezi nimi, nebo motorické nálezy: - hluboká fokální motorická slabost, jako je hemiparéza nebo paraparéza, nebo zvýšený intrakraniální tlak (ICP)/cerebrální edém se známkami/symptomy, jako jsou: - difuzní edém mozku při neurozobrazovacím vyšetření, nebo - decerebrační nebo dekortikační rigidita, nebo - paréza VI. hlavového nervu, nebo - edém papily, popř - Cushingova tris	Natrvalo ukončete podávání přípravku Ordspono. - Zvažte péči na JIP, pokud je to klinicky indikováno, zvažte mechanickou ventilaci pro ochranu dýchacích cest. - Podpůrná péče podle 1. stupně. - Vysoké dávky kortikosteroidů.^{f,g} - V případě zvýšeného intrakraniálního tlaku (ICP)/cerebrálního edému dodržujte standardní opatření ke kontrole ICP; zvážit neurochirurgickou konzultaci. Při souběžném CRS podejte také tocilizumab.^e
^a Hodnocení ICANS podle ASTCT ICANS konsensu. ^b Stupeň ICANS je určen nejzávažnější příhody (skóre ICE, úroveň vědomí, epileptické záchvaty, motorické nálezy, zvýšený ICP/cerebrální edém), kterou nelze připsat žádné jiné příčině. ^c Pokud pacienta lze probudit a je možno u něj provést hodnocení encefalopatie asociované s imunitními efektorovými buňkami, zhodnoťte: orientovanost (orientace na rok, měsíc, město, nemocnici = 4 body); pojmenování (pojmenujte 3 objekty, např. ukažte na hodiny, pero, tlačítko		

Stupeň ^{a,b}	Přítomné příznaky ^b	Akce
= 3 body); sledování pokynů (např. „ukážte mi 2 prsty“ nebo „zavřete oči a vyplázněte jazyk“ = 1 bod); psaní (schopnost napsat standardní větu = 1 bod); a pozornost (odečítejte po desíti od 100 = 1 bod). Pokud pacienta nelze probudit a není možno u něj provést hodnocení ICE (stupeň 4 ICANS) = 0 bodů. ^d Pokud došlo k odložení dávky, viz tabulka 3 pro informace o opětovném zahájení léčby přípravkem Ordospono po odložení dávky. ^e Tocilizumab 8 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny (nepřekročit 800 mg/dávku). ^f Antimykotická profylaxe se doporučuje u pacientů užívajících kortikosteroidy k léčbě CRS a/nebo neurologické toxicity, jak je klinicky indikováno. ^g Například methylprednisolon 1000 mg/den intravenózně po dobu 3 dnů s následným rychlým snižováním dávky.		

Jiné nežádoucí účinky

Tabulka 6: Úpravy dávky u jiných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost	Úpravy dávky přípravku Ordospono
Reakce spojené s infuzí	Stupeň 2	Přerušete infuzi a podejte odpovídající léčbu. Obnovte infuzi při 50% rychlosti a podle tolerance zvyšujte.
	Stupeň 3	Přerušete infuzi a zahajte léčbu podle standardní klinické praxe. Po odeznění příhody počkejte 24 hodin a dávku zopakujte (u dávek ≥ 2 mg ji snižte o 50 %).
	Stupeň 4	Natrvalo ukončete podávání.
Infekce	Stupeň 1 až 4	Vysaďte přípravek Ordospono u pacientů s aktivní infekcí, dokud infekce neodezní. ^a U stupně 4 zvažte trvalé ukončení podávání přípravku Ordospono. ^a
Neurologická toxicita s výjimkou ICANS	Stupeň 2 ^b a 3	Vysaďte přípravek Ordospono, dokud se symptomy neurologické toxicity nezlepší na stupeň 1 nebo výchozí hodnotu. Poskytněte podpůrnou léčbu a zvažte neurologické vyšetření.
	Stupeň 4	Trvale přerušete podávání přípravku Ordospono
Syndrom nádorového rozpadu	Stupeň 3 a 4	Vysaďte přípravek Ordospono a řiďte se podle standardní klinické praxe. Po úplném odeznění: • U dávek $\leq 0,5$ mg začněte od 0,2 mg (1. cyklus, 1. den). Pokud nedojde k opakování, pokračujte v dávkovacím schématu podle tabulky 2. • U dávek ≥ 2 mg pokračujte na 50 % poslední podané dávky. Pokud nedojde k recidivě, pokračujte v dávkovacím schématu podle tabulky 2 bez vynechání dávek. • Pokud se TLS opakuje, postupujte podle pokynů v této tabulce. Mezi po sobě jdoucími dávkami až do konce cyklu 1 udržujte alespoň 2 dny.

Nežádoucí účinek	Závažnost	Úpravy dávky přípravku Ordspono
Neutropenie	Absolutní počet neutrofilů nižší než $0,5 \times 10^9/l$	Vysaďte přípravek Ordspono, dokud nebude absolutní počet neutrofilů $0,5 \times 10^9/l$ nebo vyšší. ^a
Trombocytopenie	Počet trombocytů nižší než $50 \times 10^9/l$	Vysaďte přípravek Ordspono, dokud počet trombocytů nebude $50 \times 10^9/l$ nebo vyšší. ^a
Další nežádoucí účinky	Jiné nežádoucí účinky stupně 3	Vysaďte přípravek Ordspono až do úplného odeznění, odeznění na stupeň 1 nebo výchozí stav, pak pokračujte v dávkování. ^a
	Jiné nežádoucí účinky stupně 4	Natrvalo ukončete podávání. Pacienti s přechodnými laboratorními abnormalitami stupně 4 mohou po odeznění na stupeň 1 nebo výchozí stav pokračovat v léčbě. ^a
Nežádoucí účinky byly hodnoceny na základě <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE), verze 4.03 ve studii 1333 a verze 5.0 ve studii 1625.		
^a Pokud došlo k odložení dávky, doporučení pro opětovné zahájení podávání přípravku Ordspono po odložení dávky viz tabulka 3.		
^b Před rozhodnutím o pozastavení podávání přípravku Ordspono je třeba zvážit typ neurologické toxicity.		

Zvláštní populace

Starší lidé

U starších pacientů se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3 až $10 \times$ HHN (horní hranice normálních hodnot) a jakákoli AST) nebyl přípravek Ordspono hodnocen. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nelze doporučit žádnou dávku (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ordspono u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Ordspono je určen k intravenóznímu podání pouze po naředění.

- První cyklus přípravku Ordspono se podává ve formě 4hodinové infuze. Pokud je v 1. den 2. cyklu přípravek Ordspono tolerován, lze pro všechny následující dávky zkrátit dobu infuze na 1 hodinu. Viz tabulka 2.
- Přípravek Ordspono má být podáván formou intravenózní infuze prostřednictvím vyhrazené infuzní linky.
- Přípravek Ordspono se nesmí podávat rychlou intravenózní injekcí (push) ani jako bolus.
- Premedikace a postmedikace viz tabulka 1.
- Doporučený postup léčby v případě, že dávky nejsou tolerovány, je uveden v tabulkách 4, 5 a 6.

Přípravek Ordspono se musí ředit aseptickou technikou.

Návod k nařazení léčivého přípravku Ordspono před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. Kompatibilní materiály pro hadičky jsou rovněž popsány v bodě 6.6. Doporučuje se použít 0,2 mikronový nebo 5 mikronový polyethersulfonový (PES) filtr.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Pokud se v případech uvedených v bodě 6.6 používá albumin (lidský), má se přehledně zaznamenat jeho název a číslo šarže, aby byla zajištěna úplná sledovatelnost.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) a reakce související s infuzí (IRR)

Přípravek Ordspono může způsobit syndrom z uvolnění cytokinů (CRS), který může být závažný nebo život ohrožující (viz bod 4.8).

Klinické známky a příznaky CRS zahrnovaly mimo jiné horečku, hypotenzi, hypoxii, tachykardii, zimnici, dyspnoe a bolest hlavy. CRS se vyskytly převážně v 1. cyklu. U pacientů s CRS bylo pozorováno přechodné zvýšení jaterních enzymů. Doporučení pro sledování a léčbu CRS viz body 4.2 a 4.8.

Léčba má být zahájena podle rozpisu postupného zvyšování dávky, má být podána premedikace ke snížení rizika CRS a pacienti mají být odpovídajícím způsobem monitorováni s ohledem na možný výskyt CRS po podání přípravku Ordspono. Byl stanoven rozpis postupného zvyšování dávky a premedikace ke zmírnění rizika CRS a je třeba je dodržovat (viz bod 4.2).

Sledování a léčba CRS

Pacienty je zapotřebí sledovat v souvislosti se známkami a příznaky CRS během podávání přípravku Ordspono a po něm pro bezprostřední léčbu. Pacienti se mají zdržovat v blízkosti kvalifikovaného zdravotnického zařízení nejméně 24 hodin po podání každé dávky v rámci rozpisu postupného zvyšování dávky přípravku Ordspono a po první plné dávce. Při první známce CRS mají být pacienti okamžitě vyšetřeni, zda nepotřebují hospitalizaci, mají být léčeni podle doporučení uvedených v tabulce 4 a má jim být podána podpůrná léčba; podle závažnosti zastavte nebo trvale ukončete podávání přípravku Ordspono. Pacienti mají být poučeni, aby v případě, že se u nich kdykoli objeví známky nebo příznaky CRS, vyhledali okamžitou lékařskou pomoc.

Pacienti, u nichž se vyskytne CRS (nebo jiné nežádoucí účinky, které narušují vědomí), mají být vyšetřeni a poučeni, aby až do odeznění neřídili dopravní prostředky a neobsluhovali těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje (viz bod 4.7).

Některé projevy reakcí spojených s infuzí (IRR) mohou být klinicky nerozlišitelné od projevů CRS. U IRR podle závažnosti reakce zastavte podávání, zpomalte rychlost infuze nebo trvale ukončete podávání přípravku Ordspono (viz bod 4.2).

Závažné infekce

Přípravek Ordspono může způsobit závažné nebo fatální infekce (viz bod 4.8).

Sledování a léčba závažných infekcí

Před léčbou a během léčby přípravkem Ordspono mají být pacienti sledováni, zda se u nich neobjevují případné bakteriální, mykotické a nové nebo reaktivované virové infekce, a mají být vhodným

způsobem léčení. Přípravek Ordspono nemá být podáván v přítomnosti aktivní infekce. Při zvažování použití přípravku Ordspono u pacientů s anamnézou opakovaných nebo chronických infekcí je třeba postupovat s opatrností. Podle potřeby podejte profylaktické antimikrobiální látky.

U všech pacientů se doporučuje profylaktická léčba pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PJP). U pacientů s anamnézou infekcí herpes virem a infekcí cytomegalovirem (CMV) se doporučuje profylaktická léčba. U pacientů s pozitivním povrchovým antigenem hepatitidy B, protilátkami proti jádrovému antigenu hepatitidy B a/nebo měřitelnou virovou zátěží se doporučuje antivirová léčba. Intravenózní imunoglobulin (IVIG) mají být zváženy podle příslušných doporučení.

Během léčby přípravkem Ordspono byla hlášena febrilní neutropenie. V případě febrilní neutropenie mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost infekce a mají být léčeni antibiotiky, tekutinami a další podpůrnou péčí podle místních doporučení.

Podle závažnosti zastavte podávání přípravku Ordspono nebo zvažte trvalé ukončení jeho podávání (viz bod 4.2).

Neurologická toxicita

Po léčbě přípravkem Ordspono se vyskytly případy neurologické toxicity, jako je syndrom neurotoxicity asociovaný s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), afázie a encefalopatie, které mohou být závažné.

Sledování a léčba neurologických toxicit

Pacienti mají být sledováni, pokud jde o známky a příznaky neurologické toxicity, mají být vyšetřeni a má jim být poskytnuta podpůrná péče; na základě závažnosti má být léčba přípravkem Ordspono zastavena nebo trvale ukončena (viz bod 4.2).

Pacienty je třeba poučit, že mají v případě výskytu známek nebo příznaků neurologické toxicity vyhledat lékařskou pomoc.

Syndrom nádorového rozpadu (TLS)

U pacientů, kteří dostávali odronextamab, byl hlášen TLS (viz bod 4.8). U pacientů s vysokou nádorovou zátěží, rychle proliferujícími nádory nebo s poruchou funkce ledvin je riziko syndromu nádorového rozpadu vyšší. Pacienti se zvýšeným rizikem TLS mají mít před podáním odronextamabu adekvátní hydrataci a profylaktické podávání přípravku k léčbě hyperurikemie (např. alopurinolu nebo rasburikázy).

Sledování a léčba TLS

Pacienti mají být sledováni, pokud jde o známky a příznaky TLS, včetně krevních biochemie, a jakékoli abnormality mají být neprodleně řešeny.

Pneumonitida/intersticiální plicní proces (IPP)

Pneumonitida/ILD, které mohou být život ohrožující nebo fatální, byly hlášeny u pacientů léčených odronextamabem a mají být zváženy v případě respiračních příznaků bez jakéhokoli kauzálního patogenu.

Karta pacienta

Karta pacienta popisuje běžné známky a příznaky CRS a neurologickou toxicitu včetně ICANS a poskytuje pokyny, kdy má pacient vyhledat okamžitou lékařskou pomoc. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Ordspono. Pacientům má být předána karta pacienta, mají být poučeni, aby ji stále nosili u sebe a ukázali ji všem zdravotnickým pracovníkům.

Imunizace

Živé a/nebo živé oslabené vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem Ordspono. Nebyly provedeny studie u pacientů, kteří nedávno dostali živé vakcíny.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80, který může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Zahájení léčby přípravkem Ordspono způsobuje přechodnou elevaci cytokinů, která může potlačit aktivity enzymu CYP450. Nejvyšší riziko je během 1. cyklu u pacientů, kteří souběžně užívají substráty CYP450, zejména ty, které mají úzký terapeutický index (např. warfarin, cyklosporin nebo teofylin). Při zahájení léčby přípravkem Ordspono u pacientů léčených substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem je třeba zvážit terapeutické monitorování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Ordspono a po dobu nejméně 6 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Ordspono těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. S odronextamabem nebyly provedeny žádné studie reprodukční nebo vývojové toxicity u zvířat. Je známo, že lidský imunoglobulin G (IgG) prochází placentou; proto má odronextamab potenciál být přenesen z matky na vyvíjející se plod. Na základě mechanismu účinku může odronextamab způsobit poškození plodu, včetně B-lymfocytopenie, pokud je podáván těhotné ženě (viz bod 5.1). Přípravek Ordspono se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné informace týkající se přítomnosti odronextamabu v lidském mateřském mléce, účinků na kojené dítě nebo účinků na tvorbu mateřského mléka. Je známo, že lidský IgG může být vylučován do lidského mateřského mléka. Ženy mají být poučeny, aby během léčby přípravkem Ordspono a nejméně 6 měsíců po poslední dávce nekojily z důvodu možného rizika závažných nežádoucích účinků u kojeného dítěte.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku odronextamabu na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na samčí ani samičí reprodukční orgány nebo parametry fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ordspono má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti, u nichž se vyskytne CRS (nebo jiné nežádoucí účinky, které narušují vědomí), mají být vyšetřeni a poučeni, aby až do odeznění neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly syndrom z uvolnění cytokinů (54 %), neutropenie (41 %), pyrexie (39 %), anémie (38 %), trombocytopenie (27 %), průjem (24 %) a onemocnění covid-19 (22 %).

Nejčastějšími těžkými (stupeň ≥ 3 podle NCI CTCAE) nežádoucími účinky byly neutropenie (34 %), anémie (19 %), trombocytopenie (13 %), lymfopenie (12 %), pneumonie (10 %), leukopenie (9 %), onemocnění covid-19 (8 %), hypokalemie (6 %) a hyperglykemie (5 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly syndrom z uvolnění cytokinů (14 %), pneumonie (9 %), onemocnění covid-19 (9 %) a pyrexie (6 %).

Frekvence přerušení infuze přípravku Ordospono v důsledku nežádoucího účinku byla 16 %. Frekvence ukončení léčby z důvodu nežádoucího účinku byla 14 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly onemocnění covid-19 (2,4 %), pneumonie (1,3 %) a encefalopatie (0,8 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Není-li uvedeno jinak, frekvence nežádoucích účinků je založena na frekvencích nežádoucích příhod ze všech příčin identifikovaných ve sloučené bezpečnostní populaci 372 pacientů, kteří dostávali odronextamab jako jediný přípravek ve dvou otevřených multicentrických studiích (studie 1333 a studie 1625), včetně 153 pacientů s r/r FL a 219 pacientů s r/r DLBCL. Medián expozice odronextamabu byl 20,4 týdnů (rozmezí: 0,4 až 195,7 týdnů) (viz bod 5.1).

Během vývoje byly použity dva různé režimy postupného zvyšování dávky. Režim postupného zvyšování dávky byl upraven tak, aby se zmírnilo riziko CRS, poté co bylo do studie zařazeno 175 pacientů (74 s r/r FL a 101 s r/r DLBCL). Údaje pro CRS a IRR jsou hlášeny u 197 pacientů (79 s r/r FL a 118 s r/r DLBCL), kteří dostávali doporučený režim postupného zvyšování dávky.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže v tabulce 7 podle tříd orgánových systémů (*system organ class*, SOC) MedDRA a kategorií frekvencí. Kategorie frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence podle SOC a preferovaného termínu.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Ordospono

Třída orgánových systémů preferovaný termín	Všechny stupně	Stupeň 3 nebo 4
Infekce a infestace		
Infekce covid-19 ^a	Velmi časté	Časté
Pneumonie ^b	Velmi časté	Velmi časté
Infekce cytomegalovirem ^c	Velmi časté	Časté
Infekce horních cest dýchacích ^d	Velmi časté	Méně časté
Infekce močových cest	Velmi časté	Časté
Infekce herpetickým virem ^e	Velmi časté	Časté
Infekce dýchacích cest ^f	Časté	Časté
Mykotická infekce ^g	Časté	Méně časté
Sinusitida	Časté	Méně časté
Sepse ^h	Časté	Časté

Bakteremie	Časté	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému		
Anémie	Velmi časté	Velmi časté
Neutropenie	Velmi časté	Velmi časté
Trombocytopenie	Velmi časté	Velmi časté
Leukopenie	Velmi časté	Časté
Lymfopenie	Velmi časté	Velmi časté
Febrilní neutropenie	Časté	Časté
Poruchy imunitního systému		
Syndrom z uvolnění cytokinů ⁱ	Velmi časté	Časté
Poruchy metabolismu a výživy		
Hypokalemie	Velmi časté	Časté
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	Méně časté
Hyperglykemie	Velmi časté	Časté
Hyponatremie	Velmi časté	Časté
Hypofosfatemie	Velmi časté	Časté
Hypomagnezemie	Časté	Nebylo hlášeno
Hypoalbuminemie	Časté	Méně časté
Syndrom nádorového rozpadu	Méně časté	Méně časté
Psychiatrické poruchy		
Insomnie	Velmi časté	Méně časté
Změny duševního stavu ^j	Časté	Časté
Poruchy nervového systému		
Bolest hlavy	Velmi časté	Méně časté
Periferní neuropatie	Časté	Méně časté
Afázie ^k	Méně časté	Méně časté
Neurotoxická	Méně časté	Méně časté
Syndrom neurotoxicity asociovaný s imunitními efektorovými buňkami ^l	Méně časté	Nebylo hlášeno
Srdeční poruchy		
Tachykardie	Časté	Časté
Cévní poruchy		
Hypotenze	Velmi časté	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Kašel	Velmi časté	Nebylo hlášeno
Dyspnoe	Velmi časté	Méně časté
Intersticiální plicní proces	Časté	Časté
Gastrointestinální poruchy		
Průjem	Velmi časté	Časté
Nauzea	Velmi časté	Méně časté

Bolest břicha ^m	Velmi časté	Časté
Zácpa	Velmi časté	Nebylo hlášeno
Zvracení	Velmi časté	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň		
Vyrážka ⁿ	Velmi časté	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		
Muskuloskeletální bolest	Velmi časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Pyrexie	Velmi časté	Časté
Únava ^o	Velmi časté	Časté
Edém ^p	Velmi časté	Časté
Vyšetření		
Zvýšení alaninaminotransferázy	Velmi časté	Časté
Zvýšení aspartátaminotransferázy	Velmi časté	Časté
Zvýšení gamaglutamyltransferázy	Časté	Časté
Zvýšení bilirubinu v krvi	Časté	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace		
Reakce spojené s infuzí ⁱ	Velmi časté	Časté
Nežádoucí účinky byly hodnoceny na základě <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE) verze 4.03 ve studii 1333 a verze 5.0 ve studii 1625. Stupeň CRS byl hodnocen podle konsenzuálních kritérií <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> (ASTCT) (Lee et al., 2019). ^a Zahrnuje onemocnění covid-19 a pneumonii způsobenou onemocněním covid-19. ^b Zahrnuje bakteriální, mykotickou a virovou pneumonii, včetně CMV a PJP. ^c Zahrnuje CMV infekce, reaktivace a virémii. ^d Zahrnuje nazofaryngitidu, infekci horních cest dýchacích a virovou infekci horních cest dýchacích. ^e Zahrnuje infekci herpes virem a herpes zoster. ^f Zahrnuje bakteriální a virové infekce. ^g Zahrnuje systémové, slizniční a kožní mykotické infekce. ^h Zahrnuje bakteriální sepsi, pseudomonádovou sepsi, sepsi a septický šok. ⁱ CRS a IRR byly hlášeny podle uvážení zkoušejícího v souladu s pokyny založenými na době výskytu od zahájení infuze. Údaje o těchto příhodách jsou hlášeny u pacientů léčených doporučeným režimem postupného zvyšování dávky (n=197). ^j Zahrnuje změny duševního stavu, kognitivní poruchy, encefalopatie, somnolenci, stav zmatenosti, poruchy pozornosti a dezorientaci. ^k Zahrnuje afázii a dysartrii. ^l Skóre encefalopatie související s imunitními efektorovými buňkami (ICE) nebylo systematicky stanovováno. ^m Zahrnuje břišní distenzi, břišní diskomfort, bolest břicha, bolest dolní poloviny břicha a bolest horní poloviny břicha. ⁿ Zahrnuje dermatitidu, erytém, makulopapulózní vyrážku, svědící vyrážku a toxický kožní výsev. ^o Zahrnuje astenii, únavu, malátnost a letargii. ^p Zahrnuje lokalizovaný edém, generalizovaný edém a plicní edém.		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

U pacientů s r/r FL léčených doporučeným dávkovacím režimem s postupným zvyšováním byla míra CRS 58 %, včetně CRS stupně 1 (47 %), CRS stupně 2 (10 %) a CRS stupně 3 (1,3 %). Recidivující CRS se vyskytl u 32 % pacientů s r/r FL. U pacientů s r/r DLBCL léčených doporučeným dávkovacím režimem s postupným zvyšováním byla míra CRS 52 %, včetně CRS stupně 1 (35 %), CRS stupně 2 (16 %) a CRS stupně 3 (0,8 %). Recidivující CRS se vyskytl u 20 % pacientů s r/r DLBCL.

U pacientů s r/r FL nebo r/r DLBCL (kombinovaně) léčených doporučeným dávkovacím režimem s postupným zvyšováním dávky došlo u 24 % k CRS po 1. nebo 2. dni 1. cyklu, u 29 % došlo k CRS po 8. nebo 9. dni 1. cyklu a u 26 % k CRS po 15. nebo 16. dni 1. cyklu. Od 2. cyklu dále došlo k CRS u 22 % pacientů. Od 3. cyklu dále došlo k CRS u 4,6 % pacientů. Při pokračujícím podávání přípravku Ordspono se výskyt a závažnost CRS snížily.

Z pacientů, u nichž došlo k CRS, mělo 96 % počáteční příhodu CRS během postupného zvyšování dávky nebo u první dávky 80 mg pro r/r FL nebo 160 mg pro r/r DLBCL; 3,7 % mělo první příhodu CRS po druhé dávce 80 mg při r/r FL nebo 160 mg při r/r DLBCL.

Medián doby do nástupu CRS od konce infuze u všech dávek v kombinované skupině pacientů léčených doporučeným režimem postupného zvyšování dávky byl 19,8 hodin (rozmezí: -3,4 hodiny až 9 dní). Medián doby do nástupu CRS od konce infuze v 1. nebo 2. dni 1. cyklu byl 6 hodin (rozmezí: -2,4 hodiny až 4 dny), v 8. nebo 9. dni 1. cyklu byl 22 hodin (rozmezí: 3,7 hodiny až 5 dnů) a v 15. nebo 16. dni 1. cyklu byl 22 hodin (rozmezí: -3,4 hodiny až 9 dnů). Přechodně zvýšené jaterní enzymy (ALT nebo AST $> 3 \times$ HHN) byly souběžně s CRS u 6,5 % pacientů s CRS. Jeden pacient (0,5 %) z důvodu CRS ukončil léčbu.

Z příhod CRS 99 % odeznělo a medián trvání CRS byl 2 dny (rozmezí: 1 až 10 dnů).

Z pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem s postupným zvyšováním dávky 24 % dostalo k léčbě CRS tocilizumab, 26 % dostalo kortikosteroidy a 13 % dostalo tocilizumab i kortikosteroidy.

Hospitalizace v důsledku CRS u pacientů léčených doporučeným režimem postupného zvyšování dávky se vyskytly u 14 % pacientů a medián trvání byl 2,0 dny (rozmezí 1,0 až 9,0 dnů).

Závažné infekce

Ze 153 pacientů s r/r FL, kteří dostávali přípravek Ordspono, se závažné infekce vyskytly ve 44 %, přičemž infekce stupně 3 byly u 27 % a infekce stupně 4 u 2,6 % pacientů. Infekce, které byly fatální během 90 dnů od poslední dávky, se vyskytly u 8 % (13/153) pacientů a z těchto infekcí bylo 62 % (8/13) způsobeno onemocněním covid-19. Nejčastější závažné infekce stupně 3 nebo vyššího byly onemocnění covid-19 (9 %), pneumonie (8 %), pneumonie způsobená onemocněním covid-19 (7 %), infekce cytomegalovirem (3,3 %), infekce močových cest (2,6 %), sepse (2,6 %) a reaktivace infekce cytomegalovirem (2,0 %).

Z 219 pacientů s r/r DLBCL, kteří dostávali přípravek Ordspono, se závažné infekce vyskytly ve 33 %, přičemž infekce stupně 3 byly u 20 % a infekce stupně 4 u 0,9 % pacientů. Infekce, které byly fatální během 90 dnů od poslední dávky, se vyskytly u 9 % (19/219) pacientů a z těchto infekcí bylo 42 % (8/19) způsobeno infekcí covid-19. Nejčastější závažné infekce stupně 3 nebo vyššího byly pneumonie (10 %), onemocnění covid-19 (6 %), pneumonie *Pneumocystis jirovecii* (3,7 %), sepse (3,2 %) a pneumonie způsobená onemocněním covid-19 (2,7 %).

Neurologická toxicita

Mezi 372 pacienty s r/r FL nebo r/r DLBCL, kteří dostávali přípravek Ordspono, byly nejčastějšími neurologickými toxicitami jakéhokoli stupně bolest hlavy (13 %), závratě (8 %), úzkost (4,3 %), stav zmatenosti (3,5 %) a encefalopatie (3 %). Neurologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 se vyskytly u 7 % pacientů. Příhoda ICANS (stupeň 2) byla hlášena u jednoho pacienta (0,3 %).

Syndrom nádorového rozpadu

Mezi 372 pacienty s r/r FL nebo r/r DLBCL, kteří dostávali přípravek Ordspono, byl TLS hlášen u 0,5 % pacientů (n=2); obě případy byly stupně 3. U těchto příhod se TLS objevil 2. a 7. den a obě odezněly do 2 dnů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U pacientů užívajících přípravek Ordspono bylo hlášeno předávkování více než dvojnásobkem doporučené dávky. U některých z těchto pacientů se vyskytly příznaky odpovídající známým rizikům přípravku Ordspono (viz bod 4.8). V případě předávkování mají být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a má být zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika; jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka-léčivo, ATC kód: L01FX34

Mechanismus účinku

Odronextamab je humánní bispecifická protilátka na bázi IgG4, která se váže na CD20, povrchový antigen B-buněk přítomný na normálních i maligních B-buňkách, a CD3, antigen T-buněk spojený s komplexem T-buněčných receptorů. Současné zapojení obou ramen odronextamabu vede k vytvoření synapse mezi T-buňkou a CD20-exprimující buňkou, což vede k aktivaci T-buněk a tvorbě polyklonální cytotoxické T-buněčné odpovědi, a to vede k přesměrované lýze cílových buněk, včetně maligních B-buněk.

Farmakodynamické účinky

Počet cirkulujících B-buněk

Po podání doporučených dávek odronextamabu se u pacientů, kteří měli detekovatelné B-lymfocyty ve výchozím stavu, do 4. týdne (1. den 2. cyklu, po první dávce 80 mg pro r/r FL nebo 160 mg pro r/r DLBCL) snížil medián cirkulujících B-buněk na nedetekovatelné hladiny (< 1 buňka/mikrolitr). Deplece B-buněk přetrvávala po celou dobu, kdy pacienti dostávali léčbu.

Koncentrace cytokinů

Byly měřeny koncentrace cytokinů (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α a IFN- γ) v séru. Přechodné zvýšení cirkulujících cytokinů bylo pozorováno při dávkách 0,2 mg a vyšších. Po podání doporučeného režimu postupného zvyšování dávky odronextamabu bylo nejvyšší zvýšení systémových koncentrací cytokinů pozorováno během 24 hodin po každé intravenózní infuzi v 1. cyklu, přičemž typicky bylo pozorováno během prvních dvou týdnů. Během období postupného zvyšování dávky (1. cyklus) se zvýšené koncentrace cytokinů se obecně před další infuzí vracely na výchozí hodnotu. Po následných dávkách bylo pozorováno omezené uvolňování cytokinů.

Imunogenita

Během léčby ve studii 1625 a studii 1333 byly u 1,5 % (6/400) pacientů detekovány protilátky proti odronextamabu (ADA). Nebyly pozorovány žádné neutralizační protilátky. Nebyly pozorovány žádné důkazy o vlivu ADA na farmakokinetiku nebo bezpečnost, nicméně údaje jsou stále omezené.

Klinická účinnost a bezpečnost

Relabující nebo refrakterní folikulární lymfom (r/r FL)

Účinnost přípravku Ordspono byla hodnocena u 128 pacientů s r/r FL (na základě klasifikace WHO z roku 2017) v otevřené multicentrické nerandomizované studii s více kohortami: Studie 1625. Do tohoto klinického hodnocení byli zařazeni dospělí pacienti s histologicky potvrzeným folikulárním lymfomem stupně 1–3a, u nichž došlo k relapsu onemocnění nebo se onemocnění stalo refrakterním po nejméně 2 předchozích liniích systémové léčby, včetně léčby protilátkami anti-CD20 a alkylačními látkami. Tato studie zahrnovala pacienty s adekvátní funkcí kostní dřeně a orgánů. Ze studie byli vyloučeni pacienti s postižením centrálního nervového systému (CNS) nebo předchozí alogenní transplantací kmenových buněk.

Po zvýšení dávky v 1. cyklu byli pacienti léčeni přípravkem Ordspono v dávce 80 mg týdně až do konce 4. cyklu a potom dávkou 160 mg každé 2 týdny až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti, kteří si udrželi úplnou odpověď (CR) po dobu 9 měsíců, přešli z udržovacího dávkování 160 mg každé 2 týdny na 160 mg každé 4 týdny.

Ze 128 pacientů s r/r FL ve studii 1625 byl medián věku 61 let (rozmezí: 22 až 84), 38 % bylo ve věku 65 let nebo starších, 53 % byli muži, 62 % byli běloši, 27 % byli Asijci, 51 % mělo výkonnostní stav podle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) 0 a 48 % mělo ECOG PS 1. Medián počtu předchozích terapií byl 3 (rozmezí 2 až 13), 72 % pacientů mělo onemocnění, které bylo refrakterní k poslední linii léčby, 74 % bylo refrakterní k protilátkám anti-CD20 v předchozí linii léčby a 42 % bylo dvojité refrakterní (k protilátkám anti-CD20 a alkylačním látkám) v jakékoli linii léčby. Čtrnáct procent pacientů dostalo dříve inhibitor PI3K, 13 % dostávalo dříve lenalidomid v kombinaci s rituximabem, 26 % mělo skóre mezinárodního prognostického indexu folikulárního lymfomu (FLIPI) 2 (střední) a 58 % mělo skóre FLIPI 3 až 5 (vysoké), 14 % mělo velkou nádorovou masu (*bulky disease*), 49 % mělo progresi onemocnění během 24 měsíců (POD24) a 30 % mělo předchozí transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

Účinnost byla stanovena na základě primárního cílového parametru účinnosti, kterým byla míra objektivní odpovědi (*objective response rate*, ORR), a sekundárního cílového parametru, kterým byla doba trvání odpovědi (*duration of response rate*, DOR), na základě hodnocení centrální nezávislé hodnotící komise (IRC) pomocí Luganských kritérií z roku 2014 (viz tabulka 8).

Tabulka 8: Výsledky účinnosti u pacientů s r/r FL ve studii 1625

Cílové parametry účinnosti	Ordspono (n=128)
Míra objektivní odpovědi (ORR) v % (n) (95% IS)	80 % (103) (73, 87)
Míra úplné odpovědi (CR), % (n) (95% IS)	73 % (94) (65, 81)
Míra částečné odpovědi (PR), % (n) (95% IS)	7 % (9) (3,3, 13)
Trvání odpovědi (DOR)^a	n=103
Pacienti s příhodou, % (n)	42 % (43)
Medián, měsíce (95% IS)	23 (18, NO)
Doba trvání úplné odpovědi (<i>duration of complete response</i>, DOCR)^b	n=94
Pacienti s příhodou, % (n)	38 % (36)
Medián, měsíce (95% IS)	25 (20, NO)
IS = interval spolehlivosti; NO = nelze odhadnout.	
^a DOR je definováno jako doba od počátečního výskytu zdokumentované PR nebo CR do okamžiku, kdy se u pacienta vyskytne příhoda (zdokumentovaná progresse onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve).	
^b DOCR je definováno jako doba od počátečního výskytu zdokumentované CR do okamžiku, kdy se u pacienta vyskytne příhoda (zdokumentovaná progresse onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve).	

První hodnocení odpovědi proběhlo po 12 týdnech. Medián doby do první odpovědi byl 2,7 měsíce (rozmezí: 1,8 až 7,9 měsíce) a medián doby do první úplné odpovědi byl 2,7 měsíce (rozmezí: 2,3 až 7,9 měsíce).

Medián následného sledování pro DOR byl 17,6 měsíce (95% IS: 14,8, 29 měsíců).

Relabující nebo refrakterní difuzní velkobuněčný B-lymfom (r/r DLBCL)

Účinnost přípravku Ordspono byla hodnocena u 187 pacientů s r/r DLBCL (na základě klasifikace WHO z roku 2017) ve dvou otevřených multicentrických nerandomizovaných studiích s více kohortami: Studie 1625 (n=127) a studie 1333 (n=60). Obě klinická hodnocení zahrnovala dospělé pacienty s r/r DLBCL po nejméně 2 předchozích liniích systémové léčby, včetně protilátek anti-CD20 a alkylační látky. Studie 1333 zahrnovala pacienty, u nichž došlo k progresi po léčbě CAR-T. Obě studie zahrnovaly pacienty s adekvátní funkcí kostní dřeně a orgánů. Z obou studií byli vyloučeni pacienti s postižením centrálního nervového systému (CNS) nebo předchozí alogenní transplantací kmenových buněk.

Po zvýšení dávky v 1. cyklu byli pacienti léčeni přípravkem Ordspono v dávce 160 mg týdně až do konce 4. cyklu a potom dávkou 320 mg každé 2 týdny až do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Pacienti, kteří si udrželi CR po dobu 9 měsíců, byli převedeni z 320 mg každé 2 týdny na 320 mg každé 4 týdny.

Studie 1625: r/r DLBCL dosud neléčený pomocí CAR-T

Ze 127 pacientů s r/r DLBCL ve studii 1625 byl medián věku 67 let (rozmezí: 24 až 88), 57 % bylo ve věku 65 let nebo starších, 60 % byli muži, 48 % byli běloši, 42 % byli Asijci, 32 % mělo ECOG PS 0 a 68 % mělo ECOG PS 1. Medián počtu předchozích terapií byl 2 (rozmezí: 2 až 8). Diagnóza byla de novo DLBCL v 76 %, DLBCL transformovaný z indolentního lymfomu v 19 % a Richterova transformace v 6 %. Z těchto pacientů 87 % mělo onemocnění refrakterní k poslední linii léčby, 55 % mělo primární refrakterní onemocnění, 91 % mělo DLBCL NOS, 9 % mělo high-grade B-lymfom s přestavbou genů typu double-hit nebo triple-hit (přestavba MYC a BCL2 a/nebo BCL6), 56 % mělo mezinárodní prognostický index (*International Prognostic Index*, IPI) 3 (vysoký-střední) až 5 (vysoký), 44 % mělo DLBCL podobný aktivovaným B-buňkám / (ABC) DLBCL nepodobný B-buňkám germinálního centra (non-GCB), 78 % bylo refrakterních na protilátky anti-CD20 v dřívější linii léčby, 65 % bylo dvojité refrakterních (na protilátky anti-CD20 a alkylační látky) v jakékoli linii léčby a 17 % mělo předchozí HSCT.

Účinnost byla stanovena na základě primárního cílového parametru účinnosti, kterým byla míra objektivní odpovědi (ORR), a sekundárního cílového parametru, kterým byla doba trvání odpovědi (DOR), na základě hodnocení centrální nezávislé hodnotící komise (IRC) pomocí Luganských kritérií z roku 2014 (viz tabulka 9).

Tabulka 9: Výsledky účinnosti u pacientů s r/r DLBCL ve studii 1625

Cílové parametry účinnosti	Ordspono (n=127)
Míra objektivní odpovědi (ORR) v % (n) (95% IS)	52 % (66) (43, 61)
Míra úplné odpovědi (CR), % (n) (95% IS)	31 % (40) (24, 40)
Míra částečné odpovědi (PR), % (n) (95% IS)	20 % (26) (14, 29)
Trvání odpovědi (DOR)^a	n=66
Pacienti s příhodou, % (n)	61 % (40)
Medián, měsíce (95% IS)	11 (5, 25)
Doba trvání úplné odpovědi (DOCR)^b	n=40
Pacienti s příhodou, % (n)	50 % (20)
Medián, měsíce (95% IS)	18 (10, NO)
IS = interval spolehlivosti; K-M = Kaplan-Meier; NO = nelze odhadnout.	
^a DOR je definováno jako doba od počátečního výskytu zdokumentované PR nebo CR do okamžiku, kdy se u pacienta vyskytne příhoda (zdokumentovaná progresse onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve).	
^b DOCR je definováno jako doba od počátečního výskytu zdokumentované CR do okamžiku, kdy se u pacienta vyskytne příhoda (zdokumentovaná progresse onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve).	

První hodnocení odpovědi proběhlo po 12 týdnech. Medián doby do první odpovědi byl 2,6 měsíce (rozmezí: 0,8 až 6,4 měsíce) a medián doby do první úplné odpovědi byl 2,6 měsíce (rozmezí: 1,4 až 8,1 měsíce).

Medián následného sledování pro DOR byl 30 měsíců (95% IS: 14,7, 32,2 měsíce).

Studie 1333: r/r DLBCL po léčbě CAR-T

Ve studii 1333 byl ze 60 pacientů s r/r DLBCL, kteří relabovali nebo byli refrakterní na terapii CAR-T, medián věku 63 let (rozmezí: 27 až 82), 45 % bylo ve věku 65 let nebo starších, 65 % byli muži, 77 % byli běloši, 3,3 % byli černoši, 8 % byli Asijci, 23 % měli ECOG PS 0 a 77 % měli ECOG PS 1. Medián počtu systémových předchozích terapií byl 3 (rozmezí: 2 až 9) a 72 % bylo refrakterních na CAR-T v jakékoli linii léčby.

Účinnost byla stanovena na základě primárního cílového parametru účinnosti, kterým byla míra objektivní odpovědi (ORR), a sekundárního cílového parametru, kterým byla doba trvání odpovědi (DOR), na základě hodnocení centrální nezávislé hodnotící komise (IRC) pomocí Luganských kritérií z roku 2014 (viz tabulka 10).

Tabulka 10: Výsledky účinnosti u pacientů s r/r DLBCL ve studii 1333

Cílové parametry účinnosti	Ordspono (n=60)
Míra objektivní odpovědi (ORR) v % (n) (95% IS)	48 % (29) (35, 62)
Úplná odpověď (CR), % (n) (95% IS)	32 % (19) (20, 45)
Částečná odpověď (PR), % (n) (95% IS)	17 % (10) (8, 29)
Trvání odpovědi (DOR)^a	n=29
Pacienti s příhodou, % (n)	38 % (11)
Medián, měsíce (95% IS)	15 (3, NO)
IS = interval spolehlivosti; K-M = Kaplan-Meier; NO = nelze odhadnout. ^a DOR je definováno jako doba od počátečního výskytu zdokumentované PR nebo CR do okamžiku, kdy se u pacienta vyskytne příhoda (zdokumentovaná progresse onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve).	

Medián následného sledování pro DOR byl 15 měsíců (95% IS: 4,3, 16,3 měsíce).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ordspono u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě malignit ze zralých B-buněk (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) odronextamabu byla charakterizována u pacientů s B-buněčným non-Hodgkinovým lymfomem (B-NHL) v rozmezí dávek od 0,03 mg do 320 mg po intravenózní infuzi. Během období postupného zvyšování dávky je farmakokinetika odronextamabu závislá na koncentraci a čase. S tím, jak se s pokračující léčbou zvyšují úrovně dávky na ≥ 80 mg, FK profil odronextamabu se stává lineárním a v ustáleném stavu úměrným dávce. Parametry expozice při dávkách ≥ 80 mg byly přibližně úměrné dávce (viz tabulka 11). FK byla podobná u všech hodnocených populací pacientů s B-NHL.

Tabulka 11: Předpokládané parametry expozice doporučené dávky pro odronextamab

	C_{max} (mg/l)^a	C_{trough} (mg/l)^a	AUC_τ (mg*den/l)^{a,b}
Folikulární lymfom			
80 mg týdně (12. týden, 4. cyklus, 15. den)	44,7 (18,4, 71,4)	28,8 (8,55, 47,9)	238 (88,1, 389)
160 mg každé 2 týdny (ustálený stav, 24.–26. týden)	67,9 (29,8, 105)	32,6 (6,95, 55,6)	600 (216, 954)
Difuzní velkobuněčný B-lymfom			
160 mg týdně (12. týden, 4. cyklus, 15. den)	98,2 (49,2, 151)	66,9 (27,6, 103)	544 (254, 825)
320 mg každé 2 týdny (ustálený stav, 24.–26. týden)	147 (82,2, 223)	77,9 (35,2, 126)	1380 (672, 2090)
^a Hodnoty jsou medián a 5. a 95. percentil ze simulace 507 subjektů s B-NHL.			
^b AUC _τ pro specifikovaný interval podávání dávek.			

Distribuce

Odhadovaný geometrický průměr (CV%) distribučního objemu v ustáleném stavu (V_{dss}) odronextamabu je 9,34 l (CV% 48,5).

Biotransformace

Očekává se, že odronextamab bude metabolizován katabolickými dráhami na malé peptidy.

Eliminace

Eliminace odronextamabu je zprostředkována dvěma paralelními procesy, lineárním, nesaturovatelným katabolickým procesem a nelineární, saturovatelnou dráhou zprostředkovanou cílovým místem (*target-mediated*), s vyšší clearance při nižších dávkách.

Po podání poslední dávky 160 mg každé dva týdny v ustáleném stavu byla doba dosažení dolní meze kvantifikace (*lower limit of quantification*, LLOQ; 0,00313 mg/l) 19 týdnů a doba dosažení 1 % mediánu C_{max} u dávky 160 mg každé dva týdny byla 12 týdnů.

Po podání poslední dávky 320 mg každé dva týdny v ustáleném stavu byla doba dosažení LLOQ (0,00313 mg/l) 24 týdnů a doba dosažení 1 % mediánu C_{max} u dávky 320 mg každé dva týdny byla 16 týdnů.

Zvláštní populace

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici odronextamabu na základě věku (22 až 89 let; n=507), pohlaví, rasy [bílá (n=316), asijská (n=129) nebo černá (n=7)], tělesné hmotnosti, poruchy funkce ledvin nebo lehké až středně závažné poruchy funkce jater.

Porucha funkce ledvin

Populační farmakokinetická analýza odronextamabu ukázala, že na farmakokinetiku odronextamabu nemá vliv clearance kreatininu (*creatinine clearance*, Cl_{cr}). Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici odronextamabu u pacientů s normální funkcí ledvin a s lehkou (n=178; Cl_{cr} ≥ 60 až < 90 ml/min.), středně těžkou (n=110; Cl_{cr} ≥ 30 až < 60 ml/min.) a těžkou (n=4; Cl_{cr} ≥ 15 až < 30 ml/min.) poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici odronextamabu u pacientů s normální funkcí jater a s lehkou ($n=78$; celkový bilirubin $> \text{HHN}$ až $1,5 \times \text{HHN}$ nebo AST $> \text{HHN}$) a středně těžkou ($n=5$; celkový bilirubin $> 1,5$ až $3 \times \text{HHN}$ a jakákoli AST) poruchou funkce jater. Vliv těžké poruchy funkce jater (celkový bilirubin > 3 až $10 \times \text{HHN}$ a jakákoli AST) na FK odronextamabu není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U odronextamabu nebyly provedeny žádné studie kancerogenity ani genotoxicity.

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící možné účinky odronextamabu na fertilitu. V 16týdenní toxikologické studii s opakovanými dávkami u makaků jávských nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na samčí nebo samičí reprodukční orgány ani žádné účinky na analýzu spermatu nebo menstruační cyklicitu.

S odronextamabem nebyly provedeny žádné studie vývojové toxicity na zvířatech. Na základě mechanismu účinku může odronextamab způsobit fetální B-lymfocytopenii, která může být škodlivá pro plod, a přechodný CRS, který může být škodlivý pro udržení těhotenství.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Sacharóza
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla pro naředěný infuzní roztok přípravku Ordspono prokázána následovně:

- v chladničce (2 °C až 8 °C) pro všechny dávky na dobu až 24 hodin.
- při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) na dobu až 6 hodin pro dávku 0,2 mg s albuminem (lidským).
- při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) na dobu až 12 hodin pro dávky 0,5 mg nebo vyšší.

Pokud doba uchovávání překročí tyto limity, naředěný infuzní roztok zlikvidujte.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně

doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2 mg koncentrát pro infuzní roztok

1 ml koncentrátu pro infuzní roztok ve 2ml injekční lahvičce z čirého skla třídy I s šedou chlorbutylovou potaženou zátkou s hliníkovým těsnicím víčkem s tmavě modrým odtrhovacím tlačítkem, obsahující 2 mg odronextamabu.

Balení s jednou injekční lahvičkou.

80 mg koncentrát pro infuzní roztok

4 ml koncentrátu pro infuzní roztok v 10ml injekční lahvičce z čirého skla třídy I s šedou chlorbutylovou potaženou zátkou s hliníkovým těsnicím víčkem se světle zeleným odtrhovacím tlačítkem, obsahující 80 mg odronextamabu.

Balení s jednou injekční lahvičkou.

320 mg koncentrát pro infuzní roztok

16 ml koncentrátu pro infuzní roztok ve 20ml injekční lahvičce z čirého skla třídy I s šedou chlorbutylovou potaženou zátkou s hliníkovým těsnicím víčkem s bílým odtrhovacím tlačítkem, obsahující 320 mg odronextamabu.

Balení s jednou injekční lahvičkou.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná bezpečnostní opatření

Při zacházení s tímto léčivým přípravkem je třeba dodržovat správnou aseptickou techniku. Přípravek Ordspono neobsahuje žádné konzervační látky a je určen pouze k podání jedné dávky. Veškerou nepoužitou část zbylou v injekční lahvičce zlikvidujte. Netřepejte.

Pokyny k naředění

Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda nejsou přítomné částice nebo nedošlo ke změně barvy. Přípravek Ordspono je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok. Pokud je roztok zakalený, má odlišnou barvu nebo obsahuje částice, injekční lahvičku zlikvidujte.

Příprava dávky 0,2 mg

- Připravte albumin (lidský) v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) ve 100ml intravenózním vaku [polyvinylchlorid (PVC) nebo polyolefin (PO)] podle tabulky 12 níže.

- **Poznámka:** Albumin (lidský) je nutný pouze pro dávku 0,2 mg, aby se zabránilo adsorpci odronextamabu na intravenózní filtr. Pokud se používá albumin (lidský), viz Sledovatelnost v bodě 4.4.
- Konečná koncentrace albuminu (lidského) má být 0,04 %.

Tabulka 12: Příklady koncentrace albuminu (lidského) a objemů požadovaných pro dávku 0,2 mg

Koncentrace albuminu (lidského) ^a	Objem albuminu (lidského) pro přidání do 100ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), infuzní vak
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml
^a Albumin (lidský): použijte koncentraci podle lokální dostupnosti. Například, mimo jiné, to mohou být následující koncentrace: 5 %, 20 % nebo 25 %.	

- Promíchejte albumin (lidský) a injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) jemným převrácením. Netřepejte.
- Připravte 1 injekční lahvičku s 2 mg přípravku Ordspano.
- Pomocí 1ml stříkačky odeberte z 2mg injekční lahvičky přípravku Ordspano 0,1 ml a přidejte tento objem do připraveného 100ml intravenózního vaku.
- Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Netřepejte.

Příprava dávky 0,5 mg

- Připravte 50ml intravenózní vak (PVC nebo PO) obsahující injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
- Připravte 1 injekční lahvičku s 2 mg přípravku Ordspano.
- Pomocí 1ml stříkačky odeberte z 2mg injekční lahvičky přípravku Ordspano 0,25 ml a přidejte tento objem do 50ml intravenózního vaku.
- Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Netřepejte.

Příprava dávky 1 mg nebo vyšší

- Připravte 50ml nebo 100ml intravenózní vak (PVC nebo PO) obsahující injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
- Připravte požadovaný počet injekčních lahviček a natáhněte příslušný objem přípravku Ordspano.
 - Konkrétní objem pro zamýšlenou dávku najdete v tabulce 13.
 - Konkrétní objem pro úpravu dávky najdete v tabulce 14 (viz bod 4.2).
- Příslušný objem přípravku Ordspano přidejte do intravenózního vaku.
- Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Netřepejte.

Tabulka 13: Objemy přípravku Ordspono pro přidání do infuzního vaku (standardní dávky)

Dávka přípravku Ordspono (mg)	Množství přípravku Ordspono na injekční lahvičku (mg)	Koncentrace injekční lahvičky (mg/ml)	Celkový objem přípravku Ordspono pro přípravu dávky (ml)	Nutný albumin (lidský)	Injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), objem infuzního vaku (PO nebo PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Ano	100
0,5	2	2	0,25	Ne	50
2	2	2	1	Ne	50 nebo 100
10	2	2	5	Ne	50 nebo 100
80	80	20	4	Ne	50 nebo 100
160	80	20	8	Ne	50 nebo 100
320	320	20	16	Ne	50 nebo 100

Tabulka 14: Další objemy přípravku Ordspono pro přidání do infuzního vaku při úpravách dávky

Dávka přípravku Ordspono (mg)	Množství přípravku Ordspono na injekční lahvičku (mg)	Koncentrace injekční lahvičky (mg/ml)	Celkový objem přípravku Ordspono (ml)	Nutný albumin (lidský)	Injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), objem infuzního vaku (PO nebo PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Ne	50 nebo 100
5	2	2	2,5	Ne	50 nebo 100
40	80	20	2	Ne	50 nebo 100

Podmínky uchovávání naředěného roztoku v infuzních vacích viz bod 6.3.

Způsob podání

Přípravek Ordspono je určen k intravenóznímu podání pouze po naředění. Přípravek Ordspono se musí ředit aseptickou technikou.

- První cyklus přípravku Ordspono se podává jako 4hodinová infuze. Pokud je přípravek Ordspono v 1. den 2. cyklu tolerován, lze dobu infuze pro všechny následující dávky zkrátit na 1 hodinu.
- Přípravek Ordspono se nesmí podávat jako rychlá intravenózní injekce (push) ani jako bolus.
- Premedikace a postmedikace viz tabulka 1.
- Doporučený postup léčby v případě, že dávky nejsou tolerovány, je uveden v tabulkách 4, 5 a 6.

Po naředění přípravku Ordspono podle výše uvedených pokynů ho podávejte následujícím způsobem:

- Připojte připravený intravenózní infuzní vak obsahující konečný roztok přípravku Ordspono k intravenózní hadičce vyrobené z polyvinylchloridu (PVC), z PVC s polyetylenovou (PE) vrstvou nebo z polyuretanu (PU). Doporučuje se použít 0,2mikronový nebo 5mikronový polyethersulfonový (PES) filtr.
- Naplňte intravenózní hadičku přípravkem Ordspono až na konec.

- Nemíchejte přípravek Ordspono s jinými léčivými přípravky ani nepodávejte jiné léčivé přípravky současně stejnou intravenózní linkou.
- Po dokončení infuze přípravku Ordspono propláchněte infuzní linku dostatečným objemem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se zajistilo podání celého obsahu infuzního vaku.

Likvidace

Je třeba minimalizovat únik léčiv do životního prostředí. Léčivé přípravky se nemají likvidovat prostřednictvím odpadních vod ani nemají se likvidovat prostřednictvím domovního odpadu.

V souvislosti s používáním a likvidací stříkaček a dalších ostrých zdravotnických předmětů je třeba přísně dodržovat následující body:

- Injekční jehly a stříkačky se nikdy nesmějí používat opakovaně.
- Všechny použité injekční jehly a stříkačky vložte do nádoby na ostré předměty (nádoby na jedno použití odolné proti propíchnutí).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. srpna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Spojené státy americké

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení

význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Ordspono uváděn na trh, všichni pacienti/pečovatelé, u nichž se očekává, že budou přípravek Ordspono používat, měli zajištěn přístup ke kartě pacienta nebo jim byla poskytnuta karta pacienta, která pacienty informuje o syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a neurologické toxicity včetně syndromu neurotoxicity asociovaného s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) a vysvětlí jim jejich rizika. Karta pacienta také obsahuje důležité informace pro zdravotnické pracovníky ošetřující pacienta, že pacient je léčen přípravkem Ordspono, který může způsobit CRS a neurologickou toxicitu včetně ICANS.

- **Karta pacienta** musí obsahovat následující základní sdělení:
 - Popis hlavních známek a příznaků CRS a neurologické toxicity včetně ICANS.
 - Připomenutí, že pacienty je třeba poučit, aby se zdržovali v blízkosti kvalifikovaného zdravotnického zařízení po dobu nejméně 24 hodin po podání každé dávky v průběhu režimu postupného zvyšování dávky přípravku Ordspono a po první plné dávce.
 - Popis, kdy je třeba bezodkladně zajistit kontrolu nebo kontaktování léčebného centra nebo vyhledat pohotovost, pokud se objeví známky a příznaky CRS a neurologické toxicity včetně ICANS
 - Kontaktní údaje předepisujícího lékaře

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a ods. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem poskytnutí dalších důkazů o účinnosti a bezpečnosti odronextamabu v léčbě relabujícího nebo refrakterního difuzního velkobuněčného B-lymfomu, držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky ze studie R1979-HM-2299, randomizované, otevřené studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost odronextamabu oproti standardní léčbě u účastníků s relabujícím nebo refrakterním agresivním B-buněčným non-Hodgkinovým lymfomem	Listopad 2028
Za účelem poskytnutí dalších důkazů o účinnosti a bezpečnosti odronextamabu v léčbě relabujícího nebo refrakterního folikulárního lymfomu, držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky ze studie R1979-ONC-22102, otevřené, randomizované studie fáze 3 porovnávající účinnost a bezpečnost odronextamabu v kombinaci s lenalidomidem oproti rituximabu v kombinaci s lenalidomidem u účastníků s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem a lymfomem marginální zóny.	Září 2031

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ordspono 2 mg koncentrát pro infuzní roztok
odronextamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 mg odronextamabu v 1 ml v koncentraci 2 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

koncentrát pro infuzní roztok
2 mg/1 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
K intravenózní infuzi po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Injekční lahvičkou netřepejte

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU1/24/1843/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Ordspono 2 mg koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)
odronextamab
i.v. po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 mg/1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ordspono 80 mg koncentrát pro infuzní roztok
odronextamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá injekční lahvička obsahuje 80 mg odronextamabu ve 4 ml v koncentraci 20 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

koncentrát pro infuzní roztok

80 mg/4 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Pro intravenózní infuzi po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Injekční lahvičkou netřepejte

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU1/24/1843/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Ordspono 80 mg koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)
odronextamab
Intravenózně po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

80 mg/4 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ordspono 320 mg koncentrát pro infuzní roztok
odronextamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá injekční lahvička obsahuje 320 mg odronextamabu v 16 ml v koncentraci 20 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

koncentrát pro infuzní roztok

320 mg/16 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Pro intravenózní infuzi po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Injekční lahvičkou netřepejte

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU1/24/1843/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Ordspono 320 mg koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)
odronextamab
Intravenózně po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

320 mg/16 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PROLOŽCE OBALU VE FORMĚ PAPIROVÉ BROŽURY VLOŽENÉ VE VNĚJŠÍM OBALU

6. JINÉ

Proložka obalu

Tyto stránky jsou záměrně ponechány prázdné.
Tištěná příbalová informace je vložena v krabici.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ordspono 2 mg koncentrát pro infuzní roztok
Ordspono 80 mg koncentrát pro infuzní roztok
Ordspono 320 mg koncentrát pro infuzní roztok
odronextamab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař vám vydá kartu pacienta. Pozorně si ji přečtěte a dodržujte pokyny, které jsou na ní uvedené. Mějte tuto kartu pacienta vždy u sebe.
- Vždy ukažte kartu pacienta lékaři nebo zdravotní sestře, když je navštívíte nebo když půjdete do nemocnice.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ordspono a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Ordspono podán
3. Jak se přípravek Ordspono podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ordspono uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ordspono a k čemu se používá

Přípravek Ordspono je určitý typ protilátky, který se používá k léčbě nádorových onemocnění. Přípravek Ordspono obsahuje léčivou látku odronextamab.

Přípravek Ordspono se používá u dospělých k léčbě následujících nádorových onemocnění krve:

- Folikulární lymfom (FL)
- Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

U FL a DLBCL dochází k nádorovému bujení jednoho typu bílých krvinek, které chrání před infekcí, nazývaných „B-buňky“. Abnormální B-buňky nefungují správně a rostou příliš rychle. Tyto nádorové B-buňky tak vytlačují normální B-buňky v kostní dřeni a lymfatických uzlinách.

Přípravek Ordspono se podává pacientům, kteří již vyzkoušeli alespoň dvě předchozí léčby FL nebo DLBCL, kdy na ně buď nádorové onemocnění nereagovalo (refrakterní onemocnění), nebo se znovu vrátilo (relabující onemocnění).

Jak přípravek Ordspono působí

Léčivou látkou přípravku Ordspono je odronextamab, což je bispecifická monoklonální protilátka. To je typ bílkoviny, která se váže na dva konkrétní cíle v těle.

- Odronextamab se váže na cílovou látku nacházející se na B-buňkách, včetně nádorových „B-buněk“ a další cíl nacházející se na „T-buňkách“, jiném typu bílých krvinek.
- T-buňky jsou další částí obrany těla, která může ničit agresivní buňky.
- Tím, že přípravek Ordspono spojuje T-buňky a B-buňky jako můstek, podněcuje T-buňky, aby ničily nádorové B-buňky.
- To pomáhá kontrolovat FL a DLBCL a předcházet jejich šíření.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Ordspono podán

Přípravek Ordspono Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na odronextamab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, než Vám bude přípravek Ordspono podán.

Upozornění a opatření

Než Vám bude podán přípravek Ordspono, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste někdy měl(a) problémy se srdcem, plícemi, játry nebo ledvinami
- máte infekci nebo jste v minulosti měl(a) infekci, která trvala dlouhou dobu nebo se stále vrací. Před podáním přípravku Ordspono je třeba infekci léčit.
- jste nedávno dostal(a) vakcínu nebo máte dostat vakcínu v blízké budoucnosti. Některé vakcíny se během léčby přípravkem Ordspono nemají podávat.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Ordspono podán.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás během léčby přípravkem Ordspono nebo po jejím skončení objeví známky nebo příznaky kteréhokoli z níže uvedených nežádoucích účinků. Možná budete potřebovat okamžitou léčbu. Nejčastější známky nebo příznaky jednotlivých nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4 pod nadpisem „Závažné nežádoucí účinky“.

- **Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)** – stav, ke kterému může dojít u léků stimulujících T-buňky. CRS může být život ohrožující.
 - Známky nebo příznaky CRS mohou zahrnovat horečku, pocit závratě nebo točení hlavy a potíže s dýcháním.
 - Před některými infuzemi nebo po nich Vám mohou být podány léky, které pomáhají možné nežádoucí účinky CRS omezit.
 - Lékař bude sledovat, jak léčba působí, a požádá Vás, abyste po podání každé dávky v rámci rozpisu postupného zvyšování dávky přípravku Ordspono a po první plné dávce zůstal(a) nejméně 24 hodin v blízkosti kvalifikovaného zdravotnického zařízení.
- **Infekce** – můžete mít známky nebo příznaky infekce (například horečku, zimnici, kašel nebo bolest při močení), včetně život ohrožujících infekcí, které mohou vést k úmrtí.
 - Známky nebo příznaky infekce se mohou lišit podle toho, kde v těle infekce je.
 - Během léčby přípravkem Ordspono Vám lékař může předepsat další lék k prevenci určitých typů infekcí.

- **Účinky na nervový systém** – mohou se u Vás objevit známky nebo příznaky, ke kterým může patřit zmatenost nebo problémy s řečí.
- **Syndrom nádorového rozpadu** – někteří lidé mohou mít neobvyklé hladiny některých solí (jako je draslík a kyselina močová) v krvi, což je způsobené rychlým rozpadem nádorových buněk během léčby.
 - Váš lékař nebo zdravotní sestra provedou krevní testy, aby zkontrolovali, zda tento stav nenastal.
 - Před každou infuzí přípravku Ordspono je třeba, abyste byl dobře hydratován(a) a mohou Vám být podány léky, které mohou pomoci snížit vysoké hladiny kyseliny močové.
 - Tato opatření mohou pomoci snížit možné nežádoucí účinky syndromu nádorového rozpadu.
- **Zánět plic (pneumonitida/intersticiální plicní proces)** – mohou se u Vás objevit známky nebo příznaky, které mohou zahrnovat nový nebo zhoršující se kašel, dušnost.

Děti a dospívající

Přípravek Ordspono nemá být používán u dětí a dospívajících mladších 18 let, protože v této věkové skupině nebyl přípravek Ordspono hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Ordspono

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Platí to i pro léky dostupné bez lékařského předpisu a rostlinné přípravky.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, je důležité, abyste o tom před léčbou a během ní informovala svého lékaře. Podávání přípravku Ordspono se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Přípravek Ordspono může poškodit nenarozené dítě.

Antikoncepce

Ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby a po dobu 6 měsíců po poslední dávce přípravku Ordspono používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Během léčby přípravkem Ordspono a po dobu nejméně 6 měsíců po poslední dávce nesmíte kojit. Je to proto, že není známo, zda přípravek Ordspono přechází do mateřského mléka a zda by tedy mohl dítě poškodit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Ordspono má malý vliv na schopnost řídit dopravní prostředky, jezdit na kole nebo používat jakékoli nástroje nebo stroje. Někteří lidé mohou během léčby přípravkem Ordspono pociťovat únavu, závratě, točení hlavy nebo zmatenost. Pokud pocítíte jakékoli příznaky, které mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit, neřídte dopravní prostředky ani nepoužívejte nástroje nebo stroje, dokud příznaky nezmizí. Další informace o nežádoucích účincích jsou uvedeny v bodě 4.

Ordspono obsahuje polysorbát 80

2 mg injekční lahvička odronextamabu obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v jedné 1 ml injekční lahvičce, což odpovídá 1 mg/ml.

80 mg injekční lahvička odronextamabu obsahuje 4 mg polysorbátu 80 v jedné 4 ml injekční lahvičce, což odpovídá 1 mg/ml.

320 mg injekční lahvička odronextamabu obsahuje 16 mg polysorbátu 80 v jedné 16 ml injekční lahvičce, což odpovídá 1 mg/ml.

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Ordspono podává

Přípravek Ordspono se podává pod dohledem lékaře, který má s podáváním takové léčby zkušenosti. Dodržujte rozpis léčby, který Vám vysvětlil Váš lékař. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Jak se přípravek Ordspono podává

Přípravek Ordspono se podává do žíly jako kapačka (intravenózní infuze).

- Pro 1., 2., 3. a 4. cyklus platí, že léčebný cyklus je 21 dní.
- V 1. cyklu a 1. den 2. cyklu se přípravek Ordspono podává v průběhu 4 hodin.
- Pokud nejsou příliš závažné nežádoucí účinky, mohou být další dávky podány v průběhu 1 hodiny.
- Po 4. cyklu budete dostávat udržovací dávku každé 2 týdny.

Léky podávané před léčbou a po léčbě přípravkem Ordspono

Před léčbou a po léčbě přípravkem Ordspono v 1. cyklu a v 1. a 8. den 2. cyklu dostanete další léky. Tyto léky pomáhají snižovat riziko CRS a reakcí spojených s infuzí (IRR). Tyto léky mohou zahrnovat:

- Kortikosteroidy – jako je dexamethason
- Paracetamol
- Antihistaminika – jako je difenhydramin

Po 8. dni 2. cyklu lékař rozhodne, zda bude potřeba pokračovat v užívání dalších léků, které pomáhají snížit nežádoucí účinky přípravku Ordspono i během následujících cyklů.

Kolik přípravku Ordspono se podává

Pro léčbu folikulárního lymfomu (FL) a difuzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL) platí, že 1., 2., 3. a 4. léčebný cyklus přípravku Ordspono je 21 dní.

V 1. cyklu dostanete zvyšující se dávky přípravku Ordspono k léčbě FL nebo DLBCL v následujících dnech:

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

Ve 2., 3. a 4. cyklu dostanete dávku 1., 8. a 15. den:

- při folikulárním lymfomu: 80 mg
- při difuzním velkobuněčném B-lymfomu: 160 mg

Pokud bude Vaše dávka přípravku Ordspono z jakéhokoli důvodu opožděna, možná budete muset léčbu zahájit znovu od 1. cyklu.

Počínaje jedním týdnem po skončení 4. cyklu Vám bude podávána udržovací dávka každé 2 týdny. Udržovací dávky jsou následující:

- při folikulárním lymfomu: 160 mg
- při difúzním velkobuněčném B-lymfomu: 320 mg

Pokud bude nádorové onemocnění po dobu nejméně 9 měsíců v remisi, může lékař rozhodnout snížit četnost dávkování z každých 2 týdnů na každé 4 týdny.

Lékař může pokračovat v léčbě tak dlouho, dokud budete na přípravek Ordspono reagovat nebo dokud nebudou nežádoucí účinky příliš závažné. Pokud se u Vás vyskytnou určité nežádoucí účinky, může lékař léčbu přípravkem Ordspono odložit nebo zcela ukončit.

Jestliže zmeškáte návštěvu u lékaře

Pokud zmeškáte návštěvu u lékaře, hned si domluvte další. Aby byla léčba plně účinná, je velmi důležité nevynechat žádnou dávku.

Jestliže jste přestal(a) dostávat přípravek Ordspono

Nepřestávejte s léčbou přípravkem Ordspono, pokud jste to neprojednal(a) se svým lékařem. Je to proto, že ukončení léčby může zhoršit Váš stav.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout kdykoli během léčby nebo i po ukončení léčby.

Závažné nežádoucí účinky

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud si všimnete jakýchkoli příznaků následujících závažných nežádoucích účinků. Může se u Vás vyskytnout pouze jeden nebo některé z těchto příznaků.

Syndrom z uvolnění cytokinů (velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

Známky a příznaky mohou zahrnovat následující:

- horečka (38 °C nebo vyšší)
- pocit závratě nebo točení hlavy
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep
- potíže s dýcháním
- zimnice nebo třesavka
- bolest hlavy

Infekce (velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

Známky a příznaky mohou zahrnovat následující:

- horečka (38 °C nebo vyšší)
- zimnice nebo třesavka
- kašel nebo pocit dušnosti
- bolest v krku
- bolest při močení

Velmi časté infekce (mohou postihovat více než 1 z 10 osob):

- onemocnění covid-19

- infekce plic (pneumonie)
- cytomegalovirová infekce, která může způsobit závažné komplikace u osob s oslabeným imunitním systémem
- infekce nosu a krku (infekce horních cest dýchacích)
- infekce částí těla, které slouží ke shromažďování a vylučování moči (infekce močových cest)
- infekce herpes virem

Časté infekce (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- infekce dýchacích cest (respiračního traktu)
- plísňové infekce
- zánět vedlejších nosních dutin (sinusitida)
- otrava krve (sepsy)
- bakterie v krvi (bakteriemie)

Účinky na nervový systém (méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob).

Známky a příznaky mohou zahrnovat:

- bolest hlavy
- závratě
- zhoršená funkce mozku, například problémy s myšlením
- pocit úzkosti
- pocit zmatenosti

Syndrom nádorového rozpadu (méně častý: může postihovat až 1 ze 100 osob).

Známky a příznaky mohou zahrnovat:

- slabost
- dušnost
- pocit zmatenosti
- nepravidelný srdeční tep
- svalové křeče

Zánět plic (pneumonitida/intersticiální plicní proces) (časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob)

Známky a příznaky mohou zahrnovat:

- dušnost
- nový nebo zhoršující se kašel

Pokud se u Vás během léčby přípravkem Ordspono nebo po jejím skončení vyskytne kterýkoli z těchto příznaků, ihned to oznamte svému lékaři. Možná budete potřebovat léčbu.

Další nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky jsou uvedeny níže. Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto nežádoucích účinků.

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob):

- Horečka (pyrexie)
- Bolest svalů nebo kostí (muskuloskeletální bolest)
- Pocit únavy
- Průjem
- Vyrážka
- Kašel
- Oteklé ruce, kotníky nebo chodidla (edém)
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Bolest břicha

- Zápcha
- Reakce spojené s infuzí (IRR)
- Snížený pocit hladu (snížená chuť k jídlu)
- Potíže s usínáním nebo s udržením spánku (nespavost)
- Nízký krevní tlak (hypotenze)
- Bolest hlavy
- Dušnost v klidu nebo při námaze (dyspnoe)
- Zvracení

Výsledky vyšetření krve

- Nízký počet červených krvinek (anémie), který může způsobit únavu nebo dušnost
- Nízké hladiny některých typů bílých krvinek (neutropenie, leukopenie, lymfopenie), což může zvýšit riziko infekce
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), který může zvýšit pravděpodobnost vzniku modřin nebo krvácení
- Nízká hladina draslíku, sodíku nebo fosfátu (hypokalemie, hyponatremie nebo hypofosfatemie)
- Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)
- Vysoká hladina alaninaminotransferázy nebo aspartátaminotransferázy v krvi

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- Rychlý nebo nerovnoměrný srdeční tep (tachykardie)
- Slabost, necitlivost a bolest, obvykle rukou a nohou (periferní neuropatie)
- Zmatenost, dezorientace, ospalost (změny duševního stavu)
- Stav, který může způsobit zánět plicní tkáně, který může ovlivnit schopnost dýchat (intersticiální plicní proces)
- Horečka způsobená nízkou hladinou neutrofilů (typ bílých krvinek)

Výsledky vyšetření krve

- Vysoká hladina gamaglutamyltransferázy, enzymu, který se nachází převážně v játrech
- Nízká hladina hořčíku (hypomagnezemie)
- Nízká hladina albuminu (hypoalbuminemie)
- Zvýšené hladiny bilirubinu, které mohou způsobit zežloutnutí kůže nebo očního bělma a tmavou moč

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- Potíže s řečí (afázie)
- Rychlý rozpad nádorových buněk zvaný syndrom nádorového rozpadu. To může způsobit chemické změny v krvi a poškození orgánů, včetně ledvin, srdce a jater
- Účinky na nervový systém s příznaky, které mohou zahrnovat zmatenost nebo snížení bdělosti (syndrom neurotoxicity asociovaný s imunitními efektorovými buňkami)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ordspono uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni daného měsíce.

Přípravek Ordspono budou uchovávat zdravotničtí pracovníci v nemocnici nebo v ordinaci. Tyto informace o uchovávání jsou určeny pro ně.

Neotevřená injekční lahvička

Uchovávejte v chladničce (2 ° – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla pro naředěný infuzní roztok Ordspono prokázána následovně:

- V chladničce (2 °C až 8 °C) pro všechny dávky na dobu až 24 hodin.
- Při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) na dobu až 6 hodin pro dávku 0,2 mg s albuminem (lidským).
- Při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) na dobu až 12 hodin pro dávky 0,5 mg nebo vyšší.

Pokud doba uchovávání překročí tyto limity, naředěný infuzní roztok zlikvidujte.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Veškeré nepotřebné léky Váš lékař řádně zlikviduje. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ordspono obsahuje

- Léčivou látkou je odronextamab.
- Ordspono 2 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje 2 mg odronextamabu (v 1 ml koncentrátu) o koncentraci 2 mg/1 ml.
- Ordspono 80 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje 80 mg odronextamabu (ve 4 ml koncentrátu) o koncentraci 20 mg/1 ml.
- Ordspono 320 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje 320 mg odronextamabu (v 16 ml koncentrátu) o koncentraci 20 mg/1 ml.

Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, polysorbát 80 (E 433) a voda pro injekci (viz „Přípravek Ordspono obsahuje polysorbát 80“ v bodě 2).

Jak přípravek Ordspono vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ordspono koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) se dodává jako čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok ve skleněné injekční lahvičce.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Latvija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

България

Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Lietuva

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

Česká republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Magyarország

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 06-809-93029

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Malta

Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Eesti

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Je třeba brát v úvahu postupy pro správné zacházení s cytostatiky a jejich likvidaci.

Pokyny k ředění

Obecná bezpečnostní opatření

Při zacházení s tímto léčivým přípravkem je třeba dodržovat správnou aseptickou techniku. Přípravek Ordspono neobsahuje žádné konzervační látky a je určen pouze k podání jedné dávky. Veškerou nepoužitou část zbylou v injekční lahvičce zlikvidujte. Netřepejte.

Druh obalu a obsah balení

2 mg koncentrát pro infuzní roztok

1 ml koncentrátu pro infuzní roztok ve 2ml injekční lahvičce z čirého skla třídy I s šedou chlorbutylovou potaženou zátkou s hliníkovým těsnicím víčkem s tmavě modrým odtrhovacím tlačítkem, obsahující 2 mg odronextamabu.

Balení s jednou injekční lahvičkou.

80 mg koncentrát pro infuzní roztok

4 ml koncentrátu pro infuzní roztok v 10ml injekční lahvičce z čirého skla třídy I s šedou chlorbutylovou potaženou zátkou s hliníkovým těsnicím víčkem se světle zeleným odtrhovacím tlačítkem, obsahující 80 mg odronextamabu.

Balení s jednou injekční lahvičkou.

320 mg koncentrát pro infuzní roztok

16 ml koncentrátu pro infuzní roztok ve 20ml injekční lahvičce z čirého skla třídy I s šedou chlorbutylovou potaženou zátkou s hliníkovým těsnicím víčkem s bílým odtrhovacím tlačítkem, obsahující 320 mg odronextamabu.

Balení s jednou injekční lahvičkou.

Pokyny k ředění

Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda nejsou přítomné částice nebo nedošlo ke změně barvy. Přípravek Ordspono je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok. Pokud je roztok zakalený, má odlišnou barvu nebo obsahuje částice, injekční lahvičku zlikvidujte.

Příprava dávky 0,2 mg

- Připravte albumin (lidský) v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) ve 100ml intravenózním vaku [polyvinylchlorid (PVC) nebo polyolefin (PO)] podle tabulky 1 níže.
 - **Poznámka:** Albumin (lidský) je nutný pouze pro dávku 0,2 mg, aby se zabránilo adsorpci odronextamabu na intravenózní filtr. Pokud se používá albumin (lidský), viz Sledovatelnost v bodě 4.4.
- Konečná koncentrace albuminu (lidského) má být 0,04 %.

Tabulka 1: Příklady koncentrace albuminu (lidského) a objemů požadovaných pro dávku 0,2 mg

Koncentrace albuminu (lidského) ^a	Objem albuminu (lidského) pro přidání do 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), infuzní vak
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml
^a Albumin (lidský): použijte koncentraci podle lokální dostupnosti. Například, mimo jiné, to mohou být následující koncentrace: 5 %, 20 % nebo 25 %.	

- Promíchejte albumin (lidský) a injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) jemným převrácením. Netřepejte.
- Připravte 1 injekční lahvičku s 2 mg přípravku Ordspono.
- Pomocí 1ml stříkačky odeberte z 2mg injekční lahvičky přípravku Ordspono 0,1 ml a přidejte tento objem do připraveného 100ml intravenózního vaku.
- Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Netřepejte.

Příprava dávky 0,5 mg

- Připravte 50ml intravenózní vak (PVC nebo PO) obsahující injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Připravte 1 injekční lahvičku s 2 mg přípravku Ordspono.
- Pomocí 1ml stříkačky odeberte z 2mg injekční lahvičky přípravku Ordspono 0,25 ml a přidejte tento objem do 50ml intravenózního vaku.
- Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Netřepejte.

Příprava dávky 1 mg nebo vyšší

- Připravte 50ml nebo 100ml intravenózní vak (PVC nebo PO) obsahující injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
- Připravte požadovaný počet injekčních lahviček a natáhněte příslušný objem přípravku Ordspono.
 - Konkrétní objem pro zamýšlenou dávku najdete v tabulce 2.
 - Konkrétní objem pro úpravu dávky najdete v tabulce 3 (viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku).
- Příslušný objem přípravku Ordspono přidejte do intravenózního vaku.
- Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Netřepejte.

Souhrnné tabulky pro ředění před podáním

Tabulka 2: Objemy přípravku Ordspono pro přidání do infuzního vaku (standardní dávky)

Dávka přípravku Ordspono (mg)	Množství přípravku Ordspono na injekční lahvičku (mg)	Koncentrace injekční lahvičky (mg/ml)	Celkový objem přípravku Ordspono pro přípravu dávky (ml)	Nutný albumin (lidský)	Injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), objem infuzního vaku (PO nebo PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Ano	100

Dávka přípravku Ordspono (mg)	Množství přípravku Ordspono na injekční lahvičku (mg)	Koncentrace injekční lahvičky (mg/ml)	Celkový objem přípravku Ordspono pro přípravu dávky (ml)	Nutný albumin (lidský)	Injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), objem infuzního vaku (PO nebo PVC) (ml)
0,5	2	2	0,25	Ne	50
2	2	2	1	Ne	50 nebo 100
10	2	2	5	Ne	50 nebo 100
80	80	20	4	Ne	50 nebo 100
160	80	20	8	Ne	50 nebo 100
320	320	20	16	Ne	50 nebo 100

Tabulka 3: Další objemy přípravku Ordspono pro přidání do infuzního vaku při úpravách dávky

Dávka přípravku Ordspono (mg)	Množství přípravku Ordspono na injekční lahvičku (mg)	Koncentrace injekční lahvičky (mg/ml)	Celkový objem přípravku Ordspono (ml)	Nutný albumin (lidský)	Injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), objem infuzního vaku (PO nebo PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Ne	50 nebo 100
5	2	2	2,5	Ne	50 nebo 100
40	80	20	2	Ne	50 nebo 100

Podmínky uchovávání naředěného roztoku v infuzních vacích viz nadpis Uchovávání níže.

Způsob podání

Přípravek Ordspono je určen k intravenóznímu podání pouze po naředění. Přípravek Ordspono se musí ředit aseptickou technikou.

- První cyklus přípravku Ordspono se podává jako 4hodinová infuze. Pokud je přípravek Ordspono v 1. den 2. cyklu tolerován, lze dobu infuze pro všechny následující dávky zkrátit na 1 hodinu.
- Přípravek Ordspono se nesmí podávat jako rychlá intravenózní injekce (push) ani jako bolus.
- Premedikace a postmedikace viz tabulka 1.
- Doporučený postup léčby v případě, že dávky nejsou tolerovány, je uveden v tabulkách 4, 5 a 6.

Po naředění přípravku Ordspono podle výše uvedených pokynů ho podávejte následujícím způsobem:

- Připojte připravený intravenózní infuzní vak obsahující konečný roztok přípravku Ordspono k intravenózní hadičce vyrobené z polyvinylchloridu (PVC), z PVC s polyetylenovou (PE) vrstvou nebo z polyuretanu (PU). Doporučuje se použít 0,2mikronový nebo 5mikronový polyethersulfonový (PES) filtr.
- Naplňte intravenózní hadičku přípravkem Ordspono až na konec.
- Nemíchejte přípravek Ordspono s jinými léčivými přípravky ani nepodávejte jiné léčivé přípravky současně stejnou intravenózní linkou.

- Po dokončení infuze přípravku Ordspano propláchněte infuzní linku dostatečným objemem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se zajistilo podání celého obsahu infuzního vaku.

Uchovávání

Neotevřená injekční lahvička

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v originální krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávání zředěného roztoku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla pro naředěný infuzní roztok přípravku Ordspano prokázána následovně:

- v chladničce (2 °C až 8 °C) pro všechny dávky na dobu až 24 hodin.
- při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) na dobu až 6 hodin pro dávku 0,2 mg s albuminem (lidským).
- při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) na dobu až 12 hodin pro dávky 0,5 mg nebo vyšší.

Pokud doba uchovávání překročí tyto limity, naředěný infuzní roztok zlikvidujte.

Likvidace

Je třeba minimalizovat únik léčiv do životního prostředí. Léčivé přípravky se nemají likvidovat prostřednictvím odpadních vod ani nemají se likvidovat prostřednictvím domovního odpadu.

V souvislosti s používáním a likvidací stříkaček a dalších ostrých zdravotnických předmětů je třeba přísně dodržovat následující body:

- Injekční jehly a stříkačky se nikdy nesmějí používat opakovaně.
- Všechny použité injekční jehly a stříkačky vložte do nádoby na ostré předměty (nádoby na jedno použití odolné proti propíchnutí).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.