

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ordspono 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ordspono 80 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ordspono 320 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ordspono 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο μίας δόσης περιέχει 2 mg οδρονεξταμάμπης σε 1 ml σε συγκέντρωση των 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο μίας δόσης περιέχει 80 mg οδρονεξταμάμπης σε 4 ml σε συγκέντρωση των 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο μίας δόσης περιέχει 320 mg οδρονεξταμάμπης σε 16 ml σε συγκέντρωση των 20 mg/ml.

Η οδρονεξταμάμπη είναι ένα διειδικό αντίσωμα με βάση την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη (Ig)G4 που δεσμεύεται στο CD20 και στο CD3. Η οδρονεξταμάμπη παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε καλλιέργεια εναιωρήματος κυττάρων ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Το φιαλίδιο των 2 mg οδρονεξταμάμπης περιέχει 1 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο του 1 ml που ισοδυναμούν με 1 mg/ml.

Το φιαλίδιο των 80 mg οδρονεξταμάμπης περιέχει 4 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 4 ml που ισοδυναμούν με 1 mg/ml.

Το φιαλίδιο των 320 mg οδρονεξταμάμπης περιέχει 16 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 16 ml που ισοδυναμούν με 1 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα με pH 5,8 και εύρος ωσμωγραμμομοριακότητας 276-414 mmol/kg για 2 mg/ml (2 mg) και εύρος 291-437 mmol/kg για 20 mg/ml (80 mg και 320 mg)

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ordspono ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό θυλακιώδες λέμφωμα (r/r FL) μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας.

Το Ordspono ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό μεγαλοκυτταρικό διάχυτο λέμφωμα B κυττάρων (r/r DLBCL) μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Ordspono πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο, ο οποίος έχει πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για τη διαχείριση σοβαρών αντιδράσεων που σχετίζονται με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) (βλ. παράγραφο 4.4). Τουλάχιστον 1 δόση τοσιλιζουμάμπης για χρήση σε περίπτωση CRS θα πρέπει να είναι διαθέσιμη πριν από τη χορήγηση του Ordspono για τον Κύκλο 1. Η πρόσβαση σε πρόσθετη δόση τοσιλιζουμάμπης θα πρέπει να είναι διαθέσιμη εντός 8 ωρών από τη χρήση της προηγούμενης δόσης τοσιλιζουμάμπης.

Δοσολογία

Προφύλαξη, προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές και φαρμακευτικές αγωγές μετά τη θεραπεία για τη θεραπεία ασθενών με r/r FL ή r/r DLBCL

Το Ordspono θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που είναι καλά ενυδατωμένοι.

Οι προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές πρέπει να χορηγούνται για κάθε δόση τις Ημέρες 1 και 8 του Κύκλου 1 και του Κύκλου 2 και οι φαρμακευτικές αγωγές μετά τη θεραπεία τις Ημέρες 3, 10 και 17 του Κύκλου 1 και την Ημέρα 2 του Κύκλου 2, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) ή σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) (βλ. παράγραφο 4.4). Οι προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές μπορούν να συνεχιστούν πέρα από την Ημέρα 8 του Κύκλου 2 έως ότου γίνει ανεκτή η δόση χωρίς να παρουσιαστεί CRS ή IRR. Επιπλέον, συνιστάται προφύλαξη για τη μείωση του κινδύνου λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4), συνδρόμου λύσης όγκου (TLS) και επαγόμενων από κορτικοστεροειδή ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού (ΓΕ).

Πίνακας 1: Προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές και φαρμακευτικές αγωγές μετά τη θεραπεία για ασθενείς με r/r FL ή r/r DLBCL

Κύκλος και ημέρα θεραπείας	Φαρμακευτική αγωγή	Δόση	Χορήγηση σε σχέση με την έγχυση του Ordspono
Κύκλος 1: Ημέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16	Κορτικοστεροειδές	Δεξαμεθαζόνη 10 mg από στόματος ή ισοδύναμο Παραλείψτε κατά τις ημέρες 2, 9 και 16 εάν οι εγχύσεις χορηγούνται σε διαδοχικές ημέρες.	12 έως 24 ώρες πριν από την έγχυση
	Κορτικοστεροειδές	Δεξαμεθαζόνη 20 mg ενδοφλέβια	1 έως 3 ώρες πριν από την έγχυση

	Αντιισταμινικό	Διφαινυδραμίνη υδροχλωρική 25 mg από στόματος ή ενδοφλέβιο ή ισοδύναμο αντιισταμινικό	30 έως 60 λεπτά πριν από την έγχυση
	Αντιπυρετικό	Παρακεταμόλη 650 mg έως 1.000 mg από στόματος	30 έως 60 λεπτά πριν από την έγχυση
Κύκλος 1: Ημέρες 3, 10 και 17	Κορτικοστεροειδές	Δεξαμεθαζόνη 10 mg από στόματος ή ισοδύναμο	24 ώρες μετά την έγχυση
Κύκλος 2: Ημέρα 1	Κορτικοστεροειδές	Δεξαμεθαζόνη 10 mg από στόματος ή ισοδύναμο	12 έως 24 ώρες πριν από την έγχυση
	Κορτικοστεροειδές	Δεξαμεθαζόνη 20 mg ενδοφλέβια	1 έως 3 ώρες πριν από την έγχυση
	Αντιισταμινικό	Διφαινυδραμίνη υδροχλωρική 25 mg από στόματος ή ενδοφλέβια ή ισοδύναμο αντιισταμινικό	30 έως 60 λεπτά πριν από την έγχυση
	Αντιπυρετικό	Παρακεταμόλη 650 mg έως 1.000 mg από στόματος	30 έως 60 λεπτά πριν από την έγχυση
Κύκλος 2: Ημέρα 2	Κορτικοστεροειδές	Δεξαμεθαζόνη 10 mg από στόματος ή ισοδύναμο	24 ώρες μετά την έγχυση
Κύκλος 2: Ημέρα 8	Κορτικοστεροειδές	Δεξαμεθαζόνη 10 mg* ενδοφλέβια	1 έως 3 ώρες πριν από την έγχυση
	Αντιισταμινικό	Διφαινυδραμίνη υδροχλωρική 25 mg από στόματος ή ενδοφλέβια ή ισοδύναμο αντιισταμινικό	30 έως 60 λεπτά πριν από την έγχυση
	Αντιπυρετικό	Παρακεταμόλη 650 mg έως 1.000 mg από στόματος	30 έως 60 λεπτά πριν από την έγχυση
* Εάν εμφανιστεί CRS ή IRR με τη δόση της Ημέρας 1 του Κύκλου 2, χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 20 mg ενδοφλεβίως για την επόμενη δόση έως ότου γίνει ανεκτή η δόση χωρίς να παρουσιαστεί CRS ή IRR.			

Συνιστώμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση για το Ordspono παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Για τους Κύκλους 1 έως 4, ένας κύκλος θεραπείας είναι 21 ημέρες. Κάθε δόση θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν η προηγούμενη δόση είναι ανεκτή. Για τις δόσεις που δεν είναι ανεκτές, ανατρέξτε στους Πίνακες 4, 5 και 6.

Το Ordspono θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Πίνακας 2: Συνιστώμενη δόση

		r/r FL	r/r DLBCL	
Ημέρα θεραπείας		Δόση του Ordspono		Διάρκεια έγχυσης
Κύκλος 1 ^α (σταδιακά αυξανόμενη χορήγηση δόσης)	Ημέρα 1	0,2 mg		Χορηγήστε το Ordspono ως έγχυση διάρκειας 4 ωρών.
	Ημέρα 2	0,5 mg		
	Ημέρα 8	2 mg		
	Ημέρα 9	2 mg		
	Ημέρα 15	10 mg		
	Ημέρα 16	10 mg		
Κύκλοι 2 έως 4 ^α	Ημέρα 1	80 mg	160 mg	Χορηγήστε το Ordspono ως έγχυση διάρκειας 4 ωρών την Ημέρα 1 του Κύκλου 2. Εάν η δόση είναι ανεκτή, για όλες τις επόμενες δόσεις, αρχής γενομένης από την Ημέρα 8 του Κύκλου 2, ο χρόνος έγχυσης μπορεί να μειωθεί στη 1 ώρα.
	Ημέρα 8	80 mg	160 mg	
	Ημέρα 15	80 mg	160 mg	
Συντήρηση (Κάθε 2 εβδομάδες)	Ξεκινήστε 1 εβδομάδα μετά το τέλος του Κύκλου 4	160 mg	320 mg	Χορηγήστε το Ordspono ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε δύο εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.
Συντήρηση (Κάθε 4 εβδομάδες)	Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει πλήρη ανταπόκριση (CR) για 9 μήνες, χορηγείτε τη δόση συντήρησης του Ordspono κάθε 4 εβδομάδες.	160 mg	320 mg	Χορηγήστε το Ordspono ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 4 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.
r/r FL= υποτροπιάζον ή ανθεκτικό θυλακιώδες λέμφωμα, r/r DLBCL= υποτροπιάζον ή ανθεκτικό μεγαλοκυτταρικό διάχυτο λέμφωμα Β κυττάρων				
^α Για τους Κύκλους 1 έως 4, ένας κύκλος θεραπείας είναι 21 ημέρες.				

Συστάσεις για την επανέναρξη της θεραπείας με Ordspono μετά από καθυστέρηση της δόσης σε ασθενείς με r/r FL ή r/r DLBCL

Στον Πίνακα 3 παρέχονται συστάσεις για την επανέναρξη της θεραπείας μετά από καθυστέρηση της δόσης. Για συστάσεις σχετικά με την επανέναρξη της θεραπείας μετά από καθυστερήσεις δόσεων λόγω CRS, βλ. Πίνακα 4, ή λόγω IRR ή TLS, βλ. Πίνακα 6.

Πίνακας 3: Συστάσεις για την επανέναρξη της θεραπείας με Ordspono μετά από καθυστέρηση της δόσης

Κύκλος	Ημέρα	Τελευταία χορηγούμενη δόση	Χρόνος από την τελευταία χορηγηθείσα δόση	Ενέργεια για την επόμενη δόση
1	1	0,2 mg	Πάνω από 3 ημέρες	Ξεκινήστε πάλι από 0,2 mg (Ημέρα 1 του Κύκλου 1)
	2	0,5 mg	Λιγότερο από 2 εβδομάδες	Χορηγήστε την επόμενη προγραμματισμένη δόση ^a
			2 εβδομάδες ή περισσότερο	Ξεκινήστε πάλι από 0,2 mg (Ημέρα 1 του Κύκλου 1)
	8 και 9	2 mg	Λιγότερο από 3 εβδομάδες	Χορηγήστε την επόμενη προγραμματισμένη δόση ^a
			3 έως 4 εβδομάδες	Χορηγήστε 2 mg (Ημέρα 9 του Κύκλου 1) και, κατόπιν, συνεχίστε το προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμα θεραπείας.
			Πάνω από 4 εβδομάδες	Ξεκινήστε πάλι από 0,2 mg (Ημέρα 1 του Κύκλου 1)
	15 και 16	10 mg	Λιγότερο από 3 εβδομάδες	Χορηγήστε την επόμενη προγραμματισμένη δόση ^a
			3 έως 5 εβδομάδες	Χορηγήστε 10 mg (Ημέρα 16 του Κύκλου 1) και, κατόπιν, συνεχίστε το προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμα θεραπείας.
			Πάνω από 5 εβδομάδες	Ξεκινήστε πάλι από 0,2 mg (Ημέρα 1 του Κύκλου 1)
2 έως 4	1, 8, 15	- r/r FL: 80 mg - r/r DLBC L: 160 mg	Λιγότερο από 7 εβδομάδες	Χορηγήστε την επόμενη προγραμματισμένη δόση ^a
			7 έως 10 εβδομάδες	Χορηγήστε 10 mg (Ημέρα 16 του Κύκλου 1) και, κατόπιν, συνεχίστε το προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμα θεραπείας.
			Πάνω από 10 εβδομάδες	Ξεκινήστε πάλι από 0,2 mg (Ημέρα 1 του Κύκλου 1)
Συντήρηση	Κάθε 2 εβδομάδες Ή Κάθε 4 εβδομάδες μετά τη CR που διατηρείται για 9 μήνες	- r/r FL: 160 mg - r/r DLBC L: 320 mg	Λιγότερο από 7 εβδομάδες	Χορηγήστε την επόμενη προγραμματισμένη δόση ^a
			7 έως 10 εβδομάδες	Χορηγήστε 10 mg (Ημέρα 16 του Κύκλου 1) και, κατόπιν, συνεχίστε το προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμα θεραπείας.
			Πάνω από 10 εβδομάδες	Ξεκινήστε πάλι από 0,2 mg (Ημέρα 1 του Κύκλου 1)

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Χορηγήστε προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές και φαρμακευτικές αγωγές μετά τη θεραπεία σύμφωνα με τον Πίνακα 1.

r/r FL= υποτροπιάζον ή ανθεκτικό θυλακιώδες λέμφωμα, r/r DLBCL= υποτροπιάζον ή ανθεκτικό μεγαλοκυτταρικό διάχυτο λέμφωμα B κυττάρων

^a Σύμφωνα με τον Πίνακα 2, συνεχίστε το χρονοδιάγραμμα θεραπείας χωρίς να παραλείπετε δόσεις.

Διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών στη θεραπεία ασθενών με r/r FL ή r/r DLBCL

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Το CRS θα πρέπει να προσδιορίζεται με βάση την κλινική εικόνα (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται άλλες αιτίες πυρετού, υποξίας και υπότασης. Εάν υπάρχει υποψία για CRS, διακόψτε προσωρινά το Ordspono μέχρι την αποδρομή του CRS. Η διαχείριση του CRS θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις συστάσεις του Πίνακα 4. Θα πρέπει να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία για το CRS, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εντατική φροντίδα για βαριάς μορφής ή απειλητικό για τη ζωή CRS.

Αν εμφανιστεί CRS Βαθμού 1, 2 ή 3, οι προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές πρέπει να χορηγούνται πριν από την επόμενη δόση του Ordspono και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα. Ανατρέξτε στον Πίνακα 1 για επιπλέον πληροφορίες για τις προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές.

Πίνακας 4: Συστάσεις για τη διαχείριση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών

Βαθμός ^a	Συμπτώματα που εκδηλώνονται	Ενέργειες
Βαθμού 1	Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}$	- Διακόψτε προσωρινά την έγχυση του Ordspono. - Διαχειριστείτε σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες πρακτικής. Σε περιπτώσεις προχωρημένης ηλικίας, συννοσηροτήτων, πυρετού ανθεκτικού στα αντιπυρετικά, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης δεξαμεθαζόνης^b ή/και τοσιλιζουμάμπης^γ. - Συνεχίστε όταν αποδράμουν τα κλινικά συμπτώματα του CRS.^δ
Βαθμού 2	Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}$ με: Υπόταση που δεν χρήζει αγγειοσυσπαστικών ή/και υποξία που χρήζει οξυγόνου χαμηλής ροής ^ε μέσω ρινικού καθετήρα ή με ελεύθερη παροχή χωρίς σύνδεση (blow-by)	- Διακόψτε προσωρινά την έγχυση του Ordspono και χορηγήστε δεξαμεθαζόνη^b ή/και τοσιλιζουμάμπη^γ. - Συνεχίστε όταν αποδράμουν τα κλινικά συμπτώματα του CRS.^δ - Για την επόμενη δόση του Ordspono, παρακολουθείτε πιο συχνά και εξετάστε το ενδεχόμενο νοσηλείας. - Για υποτροπιάζον CRS Βαθμού 2, διαχειριστείτε σύμφωνα με τις οδηγίες για CRS Βαθμού 3.
Βαθμού 3	Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}$ με: Υπόταση που χρήζει αγγειοσυσπαστικού (με ή χωρίς αγγειοπιεσίνη) ή/και υποξία που χρήζει οξυγόνου υψηλής ροής ^ε μέσω ρινικού καθετήρα, μάσκας προσώπου, μάσκας μη επανεισπνοής ή μάσκας Venturi.	- Διακόψτε προσωρινά την έγχυση του Ordspono, χορηγήστε δεξαμεθαζόνη^{στ} ή/και τοσιλιζουμάμπη^γ, και παράσχετε υποστηρικτική θεραπεία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εντατική φροντίδα. - Όταν αποδράμουν τα κλινικά συμπτώματα του CRS, η επόμενη δόση του Ordspono θα πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 5 ημέρες μετά την προηγούμενη δόση ως εξής: - Παραπέμψτε για νοσηλεία για την επόμενη δόση του Ordspono - Για το CRS που εμφανίζεται την Ημέρα 1 του Κύκλου 1 ή την Ημέρα 2 του Κύκλου 1, οι δόσεις του

Βαθμός ^α	Συμπτώματα που εκδηλώνονται	Ενέργειες
		Ordspono των 0,2 mg ή των 0,5 mg θα πρέπει να επαναληφθούν, αντίστοιχα. • Για το CRS που εμφανίζεται την Ημέρα 8 του Κύκλου 1 ή αργότερα, μειώστε στο 50% της τελευταίας δόσης που λήφθηκε. • Εάν δεν υπάρξει υποτροπή, ολοκληρώστε τη σταδιακά αυξανόμενη χορήγηση δόσης (κατά περίπτωση) και συνεχίστε τη χορήγηση σύμφωνα με τον Πίνακα 2. • Αν επανεμφανιστεί CRS, διαχειριστείτε σύμφωνα με τις οδηγίες σε αυτόν τον πίνακα. Αν το CRS είναι ανθεκτικό στη δεξαμεθαζόνη και την τοσιλιζουμάμπη: • Εξετάστε το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας κατά των κυτταροκινών ή/και εναλλακτικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.
Βαθμού 4	Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}$ με: Υπόταση που χρήζει πολλαπλών αγγειοσυσπαστικών (εκτός από αγγειοπιεσίνη) ή/και υποξία που χρήζει οξυγόνου μέσω θετικής πίεσης [π.χ. συνεχής θετικής πίεση αεραγωγού (CPAP), θετική πίεση αεραγωγού δύο επιπέδων (BiPAP), διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός].	• Διακόψτε οριστικά το Ordspono. • Διαχειριστείτε το CRS με χορήγηση δεξαμεθαζόνης^{στ} ή/και τοσιλιζουμάμπης^γ, και παράσχετε υποστηρικτική θεραπεία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εντατική φροντίδα. Αν το CRS είναι ανθεκτικό στη δεξαμεθαζόνη και την τοσιλιζουμάμπη: • Εξετάστε το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας κατά των κυτταροκινών ή/και εναλλακτικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.
^α	Με βάση τη βαθμολόγηση συναίνεσης του CRS από την Αμερικανική Εταιρεία Μεταμοσχεύσεων και Κυτταρικής Θεραπείας (ASTCT) (Lee et al., 2019).	
^β	Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση των 10-20 mg την ημέρα ενδοφλεβίως (ή ισοδύναμο).	
^γ	Τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ενδοφλεβίως σε διάστημα 1 ώρας (να μην υπερβαίνει τα 800 mg ανά δόση) όπως απαιτείται για τη διαχείριση του CRS.	
^δ	Αν υπάρξει καθυστέρηση δόσης, ανατρέξτε στον Πίνακα 3 για πληροφορίες σχετικά με την επανέναρξη του Ordspono μετά από καθυστερήσεις δόσεων.	
^ε	Οξυγόνο χαμηλής ροής που ορίζεται ως οξυγόνο που χορηγείται με ρυθμό < 6 l/λεπτό: οξυγόνο υψηλής ροής που ορίζεται ως οξυγόνο που χορηγείται με ρυθμό ≥ 6 l/λεπτό.	
^{στ}	Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση των 10-20 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες.	

Νευρολογική τοξικότητα

Με το πρώτο σημείο νευρολογικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του ICANS, εξετάστε το ενδεχόμενο νευρολογικής αξιολόγησης και αποκλείστε άλλες αιτίες νευρολογικών συμπτωμάτων. Παράσχετε υποστηρικτική θεραπεία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εντατική φροντίδα.

Ο Πίνακας 5 παρέχει συστάσεις για τη διαχείριση του ICANS. Ο Πίνακας 6 συμπεριλαμβάνει συστάσεις για τη διαχείριση της νευρολογικής τοξικότητας εξαιρουμένου του ICANS, επιπρόσθετα σε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας 5: Συστάσεις για τη διαχείριση της νευρολογικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του ICANS

Βαθμού ^{α,β}	Συμπτώματα που εκδηλώνονται ^β	Ενέργειες
Βαθμού 1	Βαθμολογία ICE ^γ 7-9 ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης: ξυπνά αυθόρμητα	Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του Ordspono μέχρι την αποδρομή του ICANS.^δ - Υποστηρικτική φροντίδα: - Παρακολουθείτε τα νευρολογικά συμπτώματα. - Εξετάστε το ενδεχόμενο λήψης γνωμάτευσης από νευρολόγο και νευροαπεικόνισης, όπως ενδείκνυται κλινικά. - Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης προφύλαξης από επιληπτικές κρίσεις με μη κατασταλτικά, αντιεπιληπτικά φάρμακα (όπως η λεβετιρακετάμη). - Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης δεξαμεθαζόνης. Εάν εμφανίζεται ταυτόχρονα CRS, αντιμετωπίστε επίσης θεραπευτικά με τοσιλιζουμάμη.^ε
Βαθμού 2	Βαθμολογία ICE ^γ 3-6 ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης: ξυπνά ως ανταπόκριση σε κάποια φωνή	Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του Ordspono μέχρι την αποδρομή του ICANS.^δ - Παρέχετε υποστηρικτική φροντίδα αντίστοιχη με αυτήν που ακολουθείται για συμβάντα Βαθμού 1. 1 δόση δεξαμεθαζόνης 10 mg ενδοφλεβίως και επανεκτιμήστε. Επαναλάβετε κάθε 6 έως 12 ώρες, ανάλογα με τις ανάγκες μέχρι την αποδρομή ή την επαναφορά στα αρχικά επίπεδα. Εάν εμφανίζεται ταυτόχρονα CRS, αντιμετωπίστε επίσης θεραπευτικά με τοσιλιζουμάμη.^ε
Βαθμού 3	Βαθμολογία ICE ^γ 0-2 ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης: ξυπνά μόνο με απτικό ερέθισμα, ή επιληπτικές κρίσεις οι οποίες είναι είτε: οποιαδήποτε κλινική επιληπτική κρίση, εστιακή ή γενικευμένη, που υποχωρεί ταχέως,	Διακόψτε οριστικά τη χορήγηση του Ordspono. - Παρέχετε υποστηρικτική φροντίδα αντίστοιχη με αυτήν που χορηγείται για συμβάντα Βαθμού 1. - Δεξαμεθαζόνη 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες ή μεθυλπρεδνιζολόνη 1 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 12 ώρες.^{στ}

	ή • επιληπτικές κρίσεις χωρίς σπασμούς στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) που υποχωρούν με παρέμβαση, ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (ICP): εστιακό/τοπικό οίδημα στη νευροαπεικόνιση	Εάν εμφανίζεται ταυτόχρονα CRS, αντιμετωπίστε επίσης θεραπευτικά με τοσιλιζουμάμπη.^ε
Βαθμού 4	Βαθμολογία ICE^γ 0 ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης κατά το οποίο είτε: • ο ασθενής δεν αντιδρά σε ερεθίσματα ή χρειάζεται έντονα ή επαναλαμβανόμενα απτικά ερεθίσματα για να αντιδράσει, ή • λήθαργος ή κώμα, ή επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες είναι είτε: • απειλητικές για τη-ζωή παρατεταμένες επιληπτικές κρίσεις (> 5 λεπτά), ή • επαναλαμβανόμενες κλινικές ή ηλεκτρικές κρίσεις χωρίς επιστροφή στα αρχικά επίπεδα στο ενδιάμεσο διάστημα, ή κινητικά ευρήματα: • εν τω βάθει εστιακή κινητική αδυναμία όπως ημιπάρεση ή παραπάρεση, ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (ICP)/εγκεφαλικό οίδημα, με σημεία/συμπτώματα όπως: • διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα στη νευροαπεικόνιση, ή • στάση αποφλοιώσης ή απεγκεφαλισμού, ή • παράλυση κρανιακού νεύρου VI, ή • οίδημα οπτικής θηλής, ή • τριάδα του Cushing	Διακόψτε οριστικά τη χορήγηση του Ordspono. • Εξετάστε το ενδεχόμενο φροντίδας στη ΜΕΘ όπως ενδείκνυται κλινικά, εξετάστε το ενδεχόμενο μηχανικού αερισμού για την προστασία των αεραγωγών. • Παρέχετε υποστηρικτική φροντίδα αντίστοιχη με αυτήν που ακολουθείται για συμβάντα Βαθμού 1. • Υψηλή δόση κορτικοστεροειδών.^{στ, ζ} • Εάν υπάρχει αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (ICP)/εγκεφαλικό οίδημα, ακολουθήστε τα πρότυπα μέτρα φροντίδας για τον έλεγχο της ICP, εξετάστε το ενδεχόμενο λήψης γνωμάτευσης από νευροχειρουργό. Εάν εμφανίζεται ταυτόχρονα CRS, αντιμετωπίστε επίσης θεραπευτικά με τοσιλιζουμάμπη.^ε

^α Βαθμός ICANS σύμφωνα με τη Βαθμολογία συναίνεσης κατά ASTCT για το ICANS.

^β Ο βαθμός ICANS καθορίζεται από το πιο βαρύ συμβάν (βαθμολογία ICE, επίπεδο συνείδησης, επιληπτικές κρίσεις, κινητικά ευρήματα, αυξημένη ICP/εγκεφαλικό οίδημα) που δεν μπορεί να αποδοθεί σε οποιαδήποτε άλλη αιτία.

^γ Εάν ο ασθενής αντιδρά σε εξωτερικά ερεθίσματα και είναι ικανός να εκτελέσει αξιολόγηση ICE, αξιολογήστε τα εξής: Προσανατολισμός (γνωρίζει το έτος, τον μήνα, την πόλη, το νοσοκομείο = 4 βαθμοί), Κατονομασία (κατονομάζει 3 αντικείμενα, π.χ. δείχνει το ρολόι, το στυλό, το κουμπί

	= 3 βαθμοί), Εκτέλεση εντολών (π.χ. «δείξτε μου 2 δάχτυλα» ή «κλείστε τα μάτια σας και βγάλτε έξω τη γλώσσα σας» = 1 βαθμός), Γραφή (ικανότητα γραφής μιας τυπικής πρότασης = 1 βαθμός) και Προσοχή (μετρήστε ανάποδα από το 100 ανά δέκα αριθμούς = 1 βαθμός). Εάν ο ασθενής δεν αντιδρά σε εξωτερικά ερεθίσματα και δεν μπορεί να εκτελέσει την Αξιολόγηση ICE (ICANS Βαθμού 4) = 0 βαθμοί.
δ	Εάν υπάρχει καθυστέρηση της δόσης, ανατρέξτε στον Πίνακα 3 για πληροφορίες σχετικά με την επανέναρξη του Ordspono μετά από καθυστερήσεις της δόσης.
ε	Τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ενδοφλεβίως σε διάστημα 1 ώρας (να μην υπερβαίνει τα 800 mg/δόση).
στ	Συνιστάται αντιμυκητιασική προφύλαξη σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή για τη θεραπεία του CRS ή/και της νευρολογικής τοξικότητας, όπως ενδείκνυται κλινικά.
ζ	Για παράδειγμα, μεθυλπρεδνιζολόνη 1.000 mg/ημέρα ενδοφλεβίως για 3 ημέρες, ακολουθούμενη από ταχεία σταδιακή μείωση.

Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Πίνακας 6: Τροποποιήσεις της δόσης λόγω άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποιήσεις της δόσης του Ordspono
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση	Βαθμού 2	Διακόψτε τη χορήγηση και διαχειριστείτε κατάλληλα. Συνεχίστε με ρυθμό έγχυσης 50% και αυξήστε όσο γίνεται ανεκτό.
	Βαθμού 3	Διακόψτε τη χορήγηση και διαχειριστείτε σύμφωνα με την τυπική κλινική πρακτική. Μετά την αποδρομή του συμβάντος, περιμένετε 24 ώρες και επαναλάβετε τη δόση (μειώστε κατά 50% για δόσεις ≥ 2 mg).
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά.
Λοιμώξεις	Βαθμού 1 έως 4	Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του Ordspono σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης. ^a Για Βαθμού 4, εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του Ordspono. ^a
Νευρολογική τοξικότητα εξαιρουμένου του ICANS	Βαθμού 2 ^b και 3	Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του Ordspono έως ότου τα συμπτώματα νευρολογικής τοξικότητας βελτιωθούν σε Βαθμού 1 ή επανέλθουν στα αρχικά επίπεδα. Παρέχετε υποστηρικτική θεραπεία και εξετάστε το ενδεχόμενο υποβολής σε νευρολογική αξιολόγηση.
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά τη χορήγηση του Ordspono.
Σύνδρομο λύσης όγκου	Βαθμού 3 και 4	Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του Ordspono και διαχειριστείτε το σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική. Μετά την πλήρη αποδρομή: - Για δόσεις $\leq 0,5$ mg, ξεκινήστε ξανά από 0,2 mg (Κύκλος 1, Ημέρα 1). Εάν δεν υπάρξει υποτροπή, συνεχίστε με το δοσολογικό σχήμα σύμφωνα με τον Πίνακα 2. - Για δόσεις ≥ 2 mg, συνεχίστε στο 50% της τελευταίας δόσης που λάβατε. Εάν δεν υπάρξει υποτροπή, συνεχίστε με το

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποιήσεις της δόσης του Ordspono
		δοσολογικό σχήμα σύμφωνα με τον Πίνακα 2 χωρίς να παραλείψετε δόσεις. Εάν το TLS επανεμφανιστεί, διαχειριστείτε σύμφωνα με τις οδηγίες σε αυτόν τον πίνακα. Διατηρήστε διάστημα τουλάχιστον 2 ημέρες μεταξύ διαδοχικών δόσεων μέχρι το τέλος του Κύκλου 1.
Ουδετεροπενία	Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μικρότερος από $0,5 \times 10^9/l$	Διακόψτε προσωρινά το Ordspono έως ότου ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων να είναι $0,5 \times 10^9/l$ ή υψηλότερος. ^α
Θρομβοκυτταροπενία	Αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από $50 \times 10^9/l$	Διακόψτε προσωρινά το Ordspono έως ότου ο αριθμός των αιμοπεταλίων να είναι $50 \times 10^9/l$ ή υψηλότερος. ^α
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	Άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά το Ordspono μέχρι την πλήρη αποδρομή, αποδρομή σε Βαθμού 1 ή στην τιμή έναρξης και, κατόπιν, συνεχίστε τη χορήγηση δόσης. ^α
	Άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά. Οι ασθενείς με παροδικές μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 4 μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία^α μετά την αποδρομή σε Βαθμού 1 ή στην τιμή έναρξης.
Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμολογήθηκαν βάσει των Κοινών Κριτηρίων Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (NCI CTCAE), έκδοση 4.03 στη Μελέτη 1333 και Έκδοση 5.0 στη Μελέτη 1625. ^α Αν υπάρχει καθυστέρηση δόσης, ανατρέξτε στον Πίνακα 3 για συστάσεις σχετικά με την επανέναρξη του Ordspono μετά από καθυστερήσεις δόσεων. ^β Θα πρέπει να εξετάζεται ο τύπος της νευρολογικής τοξικότητας πριν αποφασιστεί να διακοπεί προσωρινά η χορήγηση του Ordspono.		

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το Ordspono δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία [ολική χολερυθρίνη > 3 έως $10 \times$ ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) και οποιαδήποτε τιμή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)]. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις δόσης για ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ordspono σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Ordspono προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

- Ο πρώτος κύκλος του Ordspono χορηγείται ως έγχυση διάρκειας 4 ωρών. Εάν το Ordspono είναι ανεκτό την Ημέρα 1 του Κύκλου 2, ο χρόνος έγχυσης μπορεί να μειωθεί στη 1 ώρα για όλες τις επόμενες δόσεις. Ανατρέξτε στον Πίνακα 2.
- Το Ordspono θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω αποκλειστικής γραμμής έγχυσης.
- Το Ordspono δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ενδοφλέβια έγχυση ή έγχυση εφόδου.
- Βλ. Πίνακα 1 για τις προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές και τις φαρμακευτικές αγωγές μετά τη θεραπεία.
- Για τις δόσεις που δεν είναι ανεκτές, ανατρέξτε στους Πίνακες 4, 5 και 6 για οδηγίες διαχείρισης.

Το Ordspono πρέπει να αραιώνεται με χρήση άσηπτης τεχνικής.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του Ordspono πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. Τα συμβατά υλικά για τη σωλήνωση περιγράφονται επίσης στην παράγραφο 6.6. Συνιστάται η χρήση φίλτρου πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,2 micron ή 5 micron.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Εάν χρησιμοποιείται διάλυμα λευκωματίνης (ανθρώπινης) σε περιστατικά όπως προτείνεται στην παράγραφο 6.6, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια για να διασφαλιστεί η πλήρης ιχνηλασιμότητα.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) και αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR)

Το Ordspono μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS), το οποίο μπορεί να είναι σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8).

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του CRS περιλάμβαναν, μεταξύ άλλων, πυρετό, υπόταση, υποξία, ταχυκαρδία, ρίγη, δύσπνοια και κεφαλαλγία. Τα συμβάντα CRS εμφανίστηκαν κυρίως στον Κύκλο 1. Παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που εμφανίζουν CRS. Ανατρέξτε στις παραγράφους 4.2 και 4.8 για οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης του CRS.

Πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα σταδιακά αυξανόμενης χορήγησης δόσης, πρέπει να χορηγούνται προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης CRS και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται αναλόγως για πιθανό CRS μετά το Ordspono. Το χρονοδιάγραμμα σταδιακά αυξανόμενης χορήγησης δόσης και οι προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές καθιερώθηκαν με στόχο τον μετριασμό του κινδύνου εμφάνισης CRS και θα πρέπει να τηρούνται (βλ. παράγραφο 4.2).

Παρακολούθηση και διαχείριση του CRS

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα CRS κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση του Ordspono για άμεση αντιμετώπιση και θα πρέπει να παραμένουν σε μικρή απόσταση από εξειδικευμένο κέντρο υγειονομικής περίθαλψης για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση κάθε δόσης στο σχήμα σταδιακά αυξανόμενης χορήγησης δόσης του Ordspono και μετά την πρώτη πλήρη δόση. Με το πρώτο σημείο CRS, οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται αμέσως για νοσηλεία, η διαχείρισή τους πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στον Πίνακα 4

και να χορηγείται υποστηρικτική φροντίδα. Διακόψτε προσωρινά ή οριστικά το Ordspono βάσει της βαρύτητας. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να αναζητούν αμέσως ιατρική φροντίδα σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα CRS ανά πάσα στιγμή.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν CRS (ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τη συνείδηση) θα πρέπει να αξιολογούνται και να λαμβάνουν οδηγίες να μην οδηγούν και να απέχουν από τον χειρισμό βαρέων ή δυνητικά επικίνδυνων μηχανημάτων μέχρι την αποδρομή (βλ. παράγραφο 4.7).

Ορισμένες εκδηλώσεις των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) μπορεί να είναι κλινικά μη διακριτές από τις εκδηλώσεις του CRS. Σε περίπτωση IRR, διακόψτε προσωρινά, επιβραδύνετε τον ρυθμό της έγχυσης ή διακόψτε οριστικά το Ordspono βάσει της βαρύτητας της αντίδρασης (βλ. παράγραφο 4.2).

Σοβαρές λοιμώξεις

Το Ordspono μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Παρακολούθηση και διαχείριση σοβαρών λοιμώξεων

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ordspono για την περίπτωση εμφάνισης πιθανών βακτηριακών, μυκητιασικών και νέων ή επανενεργοποιημένων ιικών λοιμώξεων και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Το Ordspono δεν πρέπει να χορηγείται παρουσία ενεργού λοίμωξης. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του Ordspono σε ασθενείς με ιστορικό επαναλαμβανόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων. Χορηγήστε προφυλακτικά αντιμικροβιακά ανάλογα με την περίπτωση.

Συνιστάται προφυλακτική θεραπεία για πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PJP) για όλους τους ασθενείς. Η προφυλακτική θεραπεία συνιστάται για ασθενείς με ιστορικό λοιμώξεων από τον ιό του έρπητα και λοιμώξεων από κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Η αντι-ιική θεραπεία συνιστάται για ασθενείς με θετικό επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας B, πυρηνικό αντίσωμα της ηπατίτιδας B ή/και μετρήσιμο ιικό φορτίο. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIG) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ordspono έχει αναφερθεί εμπύρετη ουδετεροπενία. Στην περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας, οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για λοιμώξεις και η διαχείρισή τους πρέπει να γίνεται με αντιβιοτικά, υγρά και άλλη υποστηρικτική φροντίδα, σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Διακόψτε προσωρινά το Ordspono ή εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του Ordspono βάσει της βαρύτητας (βλ. παράγραφο 4.2).

Νευρολογική τοξικότητα

Νευρολογικές τοξικότητες, όπως το σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS), η αφασία και η εγκεφαλοπάθεια, που μπορεί να είναι βαριάς μορφής, παρατηρήθηκαν μετά από θεραπεία με Ordspono.

Παρακολούθηση και διαχείριση νευρολογικών τοξικοτήτων

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής τοξικότητας, να αξιολογούνται και να τους παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα. Διακόψτε προσωρινά ή οριστικά το Ordspono βάσει της βαρύτητας (βλ. παράγραφο 4.2).

Πρέπει να δίνονται συμβουλές στους ασθενείς να αναζητούν ιατρική βοήθεια αν εμφανίζονται σημεία ή συμπτώματα νευρολογικής τοξικότητας.

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

Έχει αναφερθεί TLS σε ασθενείς που λαμβάνουν οδρονεξταμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου, ταχύτατα πολλαπλασιαζόμενους όγκους ή νεφρική δυσλειτουργία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο συνδρόμου λύσης όγκου. Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για TLS πρέπει να έχουν επαρκή ενυδάτωση και να λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή κατά της υπερουριχαιμίας (π.χ., αλλοπουρινόλη ή ρασμπουρικάση) πριν από τη χορήγηση οδρονεξταμάμπης.

Παρακολούθηση και διαχείριση TLS

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα TLS, όπως με βιοχημικές εξετάσεις, και τυχόν μη φυσιολογικές τιμές πρέπει να αντιμετωπίζονται εγκαίρως.

Πνευμονίτιδα/Ενδιάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)

Πνευμονίτιδα/ILD, που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν οδρονεξταμάμπη και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση αναπνευστικών συμπτωμάτων χωρίς αιτιολογικό παθογόνο παράγοντα.

Κάρτα ασθενούς

Η κάρτα ασθενούς περιγράφει τα συχνά σημεία και συμπτώματα CRS και νευρολογικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του ICANS, και παρέχει οδηγίες για το πότε ένας ασθενής πρέπει να αναζητήσει επείγουσα ιατρική βοήθεια. Ο υπεύθυνος συνταγογράφησης πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή τους κινδύνους της θεραπείας με Ordspono. Στους ασθενείς θα πρέπει να παρέχεται η Κάρτα ασθενούς, να τους δίνεται η οδηγία να την έχουν πάντα μαζί τους και να την επιδεικνύουν σε όλους τους παρόχους υγείας.

Ανοσοποίηση

Τα εμβόλια με ζώντες ή/και ζώντες εξασθενημένους ιούς δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το Ordspono. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς που πρόσφατα έλαβαν εμβόλια με ζώντες ιούς.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει πολυσορβικό 80, το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Η έναρξη της θεραπείας με Ordspono προκαλεί παροδική αύξηση των κυτταροκινών, η οποία μπορεί να καταστείλει τις δραστηριότητες του ενζύμου CYP450. Ο υψηλότερος κίνδυνος παρατηρείται κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1 σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα υποστρώματα του CYP450, ιδιαίτερα εκείνα με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. βαρφαρίνη, κυκλοσπορίνη ή θεοφυλλίνη). Κατά την έναρξη της θεραπείας με Ordspono σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποστρώματα του CYP450 με στενό θεραπευτικό δείκτη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπευτικής παρακολούθησης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ordspono και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Ordspono σε εγκύους. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής ή αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα με την οδρονεξταμάμπη. Η ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη G (IgG) είναι γνωστό ότι διαπερνά τον πλακούντα. Συνεπώς, η οδρονεξταμάμπη έχει τη δυνατότητα να μεταφερθεί από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του, η οδρονεξταμάμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένης της λεμφοκυτταροπενίας B-κυττάρων, όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.1). Η οδρονεξταμάμπη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την παρουσία της οδρονεξταμάμπης στο ανθρώπινο γάλα, τις επιδράσεις στο βρέφος που θηλάζει ή τις επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG μπορεί να απεκκριθεί στο ανθρώπινο γάλα. Οι γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν τη συμβουλή να μη θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ordspono και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση λόγω του δυνητικού κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στο παιδί που θηλάζει.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της οδρονεξταμάμπης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα σε αρσενικά ή θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα ή παραμέτρους γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ordspono έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν CRS (ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τη συνείδηση) θα πρέπει να αξιολογούνται και να λαμβάνουν οδηγίες να μην οδηγούν και να απέχουν από τον χειρισμό βαρέων ή δυνητικά επικίνδυνων μηχανημάτων μέχρι την αποδρομή.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (54%), ουδετεροπενία (41%), πυρεξία (39%), αναιμία (38%), θρομβοκυτταροπενία (27%), διάρροια (24%) και COVID-19 (22%).

Οι πιο συχνές βαριάς μορφής ανεπιθύμητες ενέργειες (Βαθμού ≥ 3 σύμφωνα με τα NCI CTCAE) ήταν ουδετεροπενία (34%), αναιμία (19%), θρομβοκυτταροπενία (13%), λεμφοπενία (12%), πνευμονία (10%), λευκοπενία (9%), COVID-19 (8%), υποκαλιαιμία (6%) και υπεργλυκαιμία (5%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (14%), πνευμονία (9%), COVID-19 (9%) και πυρεξία (6%).

Η συχνότητα διακοπής της έγχυσης Ordspono λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν 16%.

Η συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν 14%. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή ήταν COVID-19 (2,4%), πνευμονία (1,3%) και εγκεφαλοπάθεια (0,8%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Εάν δεν αναφέρεται διαφορετικά, οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στις συχνότητες των ανεπιθύμητων συμβάντων οποιασδήποτε αιτιολογίας που προσδιορίστηκαν σε συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφάλειας 372 ασθενών που έλαβαν οδρονεξταμάμπη ως μονοθεραπεία σε δύο ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρικές μελέτες (μελέτη 1333 και μελέτη 1625),

συμπεριλαμβανομένων 153 ασθενών με r/r FL και 219 ασθενών με r/r DLBCL. Η διάμεση έκθεση στην οδοντοεξαμέταμνη ήταν 20,4 εβδομάδες (εύρος: 0,4 έως 195,7 εβδομάδες) (βλ. παράγραφο 5.1).

Χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικά σταδιακά αυξανόμενα σχήματα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Το σταδιακά αυξανόμενο σχήμα τροποποιήθηκε για να μετριαστεί ο κίνδυνος CRS μετά την ένταξη 175 ασθενών (74 με r/r FL και 101 με r/r DLBCL). Αναφέρονται δεδομένα για CRS και IRR σε 197 ασθενείς (79 με r/r FL και 118 με r/r DLBCL) που έλαβαν το συνιστώμενο σταδιακά αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 7 ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) του MedDRA και κατηγορίες συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά συχνότητας ανά SOC και προτιμώμενο όρο.

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ordspono

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Προτιμώμενος όρος	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3 ή 4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Λοίμωξη από COVID-19 ^a	Πολύ συχνές	Συχνές
Πνευμονία ^b	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό ^γ	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού ^δ	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοίμωξη από τον ιό του έρπητα ^ε	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοίμωξη της αναπνευστικής οδού ^{στ}	Συχνές	Συχνές
Μυκητιασική λοίμωξη ^ζ	Συχνές	Όχι συχνές
Ιγμορίτιδα	Συχνές	Όχι συχνές
Σήψη ^η	Συχνές	Συχνές
Βακτηριαμία	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		
Αναιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Θρομβοκυτταροπενία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λευκοπενία	Πολύ συχνές	Συχνές
Λεμφοπενία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος		
Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ^θ	Πολύ συχνές	Συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		
Υποκαλσιμία	Πολύ συχνές	Συχνές
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	Όχι συχνές

Υπεργλυκαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές
Υπονατριαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές
Υποφωσφαταιμία	Πολύ συχνές	Συχνές
Υπομαγνησιαιμία	Συχνές	Δεν αναφέρθηκαν
Υπολευκωματιναιμία	Συχνές	Όχι συχνές
Σύνδρομο λύσης όγκου	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές		
Αϋπνία	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Μεταβολές της νοητικής κατάστασης ¹	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Περιφερική νευροπάθεια	Συχνές	Όχι συχνές
Αφασία ^{1α}	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Νευροτοξικότητα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα ^{1β}	Όχι συχνές	Δεν αναφέρθηκαν
Καρδιακές διαταραχές		
Ταχυκαρδία	Συχνές	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές		
Υπόταση	Πολύ συχνές	Συχνές
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		
Βήχας	Πολύ συχνές	Δεν αναφέρθηκαν
Δύσπνοια	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Διάμεση πνευμονική νόσος	Συχνές	Συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές		
Διάρροια	Πολύ συχνές	Συχνές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Κοιλιακό άλγος ^{1γ}	Πολύ συχνές	Συχνές
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	Δεν αναφέρθηκαν
Έμετος	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Εξάνθημα ^{1δ}	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Μυοσκελετικός πόνος	Πολύ συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		
Πυρεξία	Πολύ συχνές	Συχνές
Κόπωση ^{1ε}	Πολύ συχνές	Συχνές
Οίδημα ^{1στ}	Πολύ συχνές	Συχνές

Διερευνήσεις		
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Πολύ συχνές	Συχνές
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Πολύ συχνές	Συχνές
Αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση	Συχνές	Συχνές
Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Συχνές	Συχνές
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση		
Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση ^θ	Πολύ συχνές	Συχνές
Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμολογήθηκαν με βάση τα NCI CTCAE Έκδοση 4.03 στη μελέτη 1333 και Έκδοση 5.0 στη μελέτη 1625. Το CRS βαθμολογήθηκε με χρήση των κριτηρίων συναίνεσης της Αμερικανικής Εταιρείας Μεταμοσχεύσεων και Κυτταρικής Θεραπείας (ASTCT) (Lee et al., 2019). ^α Περιλαμβάνει την COVID-19 και την πνευμονία από COVID-19. ^β Περιλαμβάνει βακτηριακή, μυκητιασική και ιογενή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένων των CMV και PJP. ^γ Περιλαμβάνει λοιμώξεις από CMV, επανενεργοποιήσεις και ιαμμία. ^δ Περιλαμβάνει ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού και ιογενή λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού. ^ε Περιλαμβάνει λοίμωξη από τον ιό του έρπητα και του έρπητα ζωστήρα. ^{στ} Περιλαμβάνει βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις. ^ζ Περιλαμβάνει συστηματικές λοιμώξεις, λοιμώξεις των βλεννογόνων και δερματικές μυκητιασικές λοιμώξεις. ^η Περιλαμβάνει βακτηριακή σήψη, σήψη από ψευδομονάδα, σήψη και σηπτικό σοκ. ^θ Τα συμβάντα CRS και IRR αναφέρθηκαν σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή βάσει του χρόνου εμφάνισης από την έναρξη της έγχυσης. Τα δεδομένα για τα εν λόγω συμβάντα αναφέρονται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το συνιστώμενο σταδιακά αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα (N=197). ^ι Περιλαμβάνει μεταβολές της νοητικής κατάστασης, γνωστική διαταραχή, εγκεφαλοπάθεια, υπνηλία, συγχυτική κατάσταση, διαταραχή της προσοχής και αποπροσανατολισμό. ^{ια} Περιλαμβάνει αφασία και δυσαρθρία. ^{ιβ} Η βαθμολόγηση της εγκεφαλοπάθειας που σχετίζεται με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICE) δεν πραγματοποιήθηκε συστηματικά. ^{ιγ} Περιλαμβάνει κοιλιακή διάταση, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακό άλγος, άλγος στην κάτω κοιλιακή χώρα και άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα. ^{ιδ} Περιλαμβάνει δερματίτιδα, ερύθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησμόδες εξάνθημα και τοξικό δερματικό εξάνθημα. ^{ιε} Περιλαμβάνει εξασθένιση, κόπωση, αδιαθεσία και λήθαργο. ^{ιστ} Περιλαμβάνει τοπικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα και πνευμονικό οίδημα.		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)

Σε ασθενείς με r/r FL που έλαβαν θεραπεία με το συνιστώμενο σταδιακά αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα, το ποσοστό CRS ήταν 58%, συμπεριλαμβανομένων του CRS Βαθμού 1 (47%), του CRS Βαθμού 2 (10%) και του CRS Βαθμού 3 (1,3%). Υποτροπιάζον CRS εμφανίστηκε στο 32% των ασθενών με r/r FL. Σε ασθενείς με r/r DLBCL που έλαβαν θεραπεία με το συνιστώμενο σταδιακά αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα, το ποσοστό CRS ήταν 52%, συμπεριλαμβανομένων του CRS Βαθμού 1 (35%), του CRS Βαθμού 2 (16%) και του CRS Βαθμού 3 (0,8%). Υποτροπιάζον CRS εμφανίστηκε στο 20% των ασθενών με r/r DLBCL.

Σε ασθενείς με r/r FL ή r/r DLBCL (συνδυαστικά) που έλαβαν θεραπεία με το συνιστώμενο σταδιακά αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα, το 24% παρουσίασε CRS μετά την Ημέρα 1 ή 2 του Κύκλου 1, το

29% παρουσίασε CRS μετά την Ημέρα 8 ή 9 του Κύκλου 1 και το 26% παρουσίασε CRS μετά την Ημέρα 15 ή 16 του Κύκλου 1. Από τον Κύκλο 2 και εξής, το 22% των ασθενών παρουσίασε CRS. Από τον Κύκλο 3 και εξής, το 4,6% των ασθενών παρουσίασε CRS. Με τη συνεχιζόμενη χορήγηση δόσης του Ordspono, η επίπτωση και η βαρύτητα του CRS μειώθηκαν.

Από τους ασθενείς που παρουσίασαν CRS, το 96% εμφάνισε αρχικό συμβάν CRS κατά τη διάρκεια της σταδιακά αυξανόμενης χορήγησης δόσης ή με την πρώτη δόση των 80 mg για r/r FL ή τη δόση των 160 mg για r/r DLBCL, το 3,7% εμφάνισε το πρώτο συμβάν CRS μετά τη δεύτερη δόση των 80 mg για r/r FL ή τη δόση των 160 mg για r/r DLBCL.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του CRS από το τέλος της έγχυσης σε όλες τις δόσεις στη συνδυαστική ομάδα ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το συνιστώμενο σταδιακά αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα ήταν 19,8 ώρες (εύρος: -3,4 ώρες έως 9 ημέρες). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του CRS από το τέλος της έγχυσης την Ημέρα 1 ή την Ημέρα 2 του Κύκλου 1 ήταν 6 ώρες (εύρος: -2,4 ώρες έως 4 ημέρες), την Ημέρα 8 ή την Ημέρα 9 του Κύκλου 1 ήταν 22 ώρες (εύρος: 3,7 ώρες έως 5 ημέρες) και την Ημέρα 15 ή την Ημέρα 16 του Κύκλου 1 ήταν 22 ώρες (εύρος: -3,4 ώρες έως 9 ημέρες). Παροδικά αυξημένα ηπατικά ένζυμα [αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή AST > 3 x ULN] παρατηρήθηκαν ταυτόχρονα με το CRS στο 6,5% των ασθενών με CRS. Ένας ασθενής (0,5%) διέκοψε λόγω CRS.

Το 99% των συμβάντων CRS απέδραμαν και η διάμεση διάρκεια του CRS ήταν 2 ημέρες (εύρος: 1 έως 10 ημέρες).

Το 24% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το συνιστώμενο σταδιακά αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα έλαβαν τοσιλιζουμάμπη, το 26% έλαβαν κορτικοστεροειδή και το 13% έλαβαν τοσιλιζουμάμπη και κορτικοστεροειδή για τη θεραπεία του CRS.

Νοσηλείες λόγω CRS σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το συνιστώμενο σταδιακά αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα πραγματοποιήθηκαν στο 14% των ασθενών και η διάμεση διάρκεια ήταν 2,0 ημέρες (εύρος 1,0 έως 9,0 ημέρες).

Σοβαρές λοιμώξεις

Μεταξύ των 153 ασθενών με r/r FL που έλαβαν Ordspono, σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 44%, με λοιμώξεις Βαθμού 3 στο 27% και λοιμώξεις Βαθμού 4 στο 2,6% των ασθενών. Λοιμώξεις που ήταν θανατηφόρες εντός 90 ημερών από την τελευταία δόση εμφανίστηκαν στο 8% (13/153) των ασθενών και, από αυτές τις λοιμώξεις, το 62% (8/13) οφείλονταν σε λοίμωξη από COVID-19. Οι πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν COVID-19 (9%), πνευμονία (8%), πνευμονία από COVID-19 (7%), λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (3,3%), λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (2,6%), σήψη (2,6%) και επανενεργοποίηση της λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (2,0%).

Μεταξύ των 219 ασθενών με r/r DLBCL που έλαβαν Ordspono, σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 33%, με λοιμώξεις Βαθμού 3 στο 20% και λοιμώξεις Βαθμού 4 στο 0,9% των ασθενών. Λοιμώξεις που ήταν θανατηφόρες εντός 90 ημερών από την τελευταία δόση εμφανίστηκαν στο 9% (19/219) των ασθενών και από αυτές τις λοιμώξεις, το 42% (8/19) οφείλονταν σε λοίμωξη από COVID-19. Οι πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν πνευμονία (10%), COVID-19 (6%), πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (3,7%), σήψη (3,2%) και πνευμονία από COVID-19 (2,7%).

Νευρολογική τοξικότητα

Μεταξύ των 372 ασθενών με r/r FL ή r/r DLBCL που έλαβαν ORDSPONO, οι πιο συχνές νευρολογικές τοξικότητες οποιουδήποτε βαθμού ήταν κεφαλαλγία (13%), ζάλη (8%), άγχος (4,3%), συγχυτική κατάσταση (3,5%) και εγκεφαλοπάθεια (3%). Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκαν στο 7% των ασθενών. Σε έναν ασθενή αναφέρθηκε συμβάν ICANS (Βαθμού 2) (0,3%).

Σύνδρομο λύσης όγκου

Μεταξύ των 372 ασθενών με r/r FL ή r/r DLBCL που έλαβαν ORDSPONO, αναφέρθηκε TLS στο 0,5% των ασθενών (N=2). Και τα δύο συμβάντα ήταν Βαθμού 3. Για αυτά τα συμβάντα, η έναρξη του TLS ήταν την Ημέρα 2 και την Ημέρα 7, και τα δύο απέδραμαν εντός 2 ημερών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχει αναφερθεί υπερδοσολογία σε δόση μεγαλύτερη από τη διπλάσια της συνιστώμενης σε ασθενείς που λαμβάνουν Ordspono. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν συμπτώματα που συνάδουν με τους γνωστούς κινδύνους του Ordspono (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και για να ξεκινήσει κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλα μονοκλωνικά αντισώματα και αντισώματα συζευγμένων φαρμάκων, κωδικός ATC: L01FX34

Μηχανισμός δράσης

Η οδρονεξταμάμπη είναι ένα διειδικό αντίσωμα με βάση την ανθρώπινη IgG4 που δεσμεύεται στο CD20, ένα επιφανειακό αντιγόνο Β-κυττάρων που υπάρχει σε φυσιολογικά και κακοήγη Β-κύτταρα, και στο CD3, ένα αντιγόνο Τ-κυττάρων που σχετίζεται με το σύμπλοκο υποδοχέων Τ-κυττάρων. Η ταυτόχρονη εμπλοκή και των δύο σκελών της οδρονεξταμάμπης έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό σύναψης μεταξύ του Τ-κυττάρου και του κυττάρου που εκφράζει το CD20, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων και την ανταπόκριση των πολυκλωνικών κυτταροτοξικών Τ-κυττάρων, η οποία οδηγεί σε ανακατευθυνόμενη λύση των στοχευόμενων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των κακοήθων Β-κυττάρων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αριθμός κυκλοφορούντων Β-κυττάρων

Μετά τη χορήγηση των συνιστώμενων δόσεων της οδρονεξταμάμπης, ο διάμεσος αριθμός των κυκλοφορούντων Β-κυττάρων μειώθηκε σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (< 1 κύτταρα/μικρολίτρο) έως την Εβδομάδα 4 (Ημέρα 1 του Κύκλου 2, μετά την πρώτη δόση των 80 mg για r/r FL ή τη δόση των 160 mg για r/r DLBCL) που χορηγήθηκε σε ασθενείς που είχαν ανιχνεύσιμα Β-κύτταρα κατά την έναρξη. Η μείωση των Β-κυττάρων διατηρήθηκε ενώ οι ασθενείς συνέχιζαν τη θεραπεία.

Συγκέντρωση κυτταροκινών

Μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις των κυτταροκινών (IL-2, IL-6, IL-10, TNF-α και IFN-γ) στον ορό. Παροδική αύξηση των κυκλοφορούντων κυτταροκινών παρατηρήθηκε σε επίπεδα δόσης 0,2 mg και άνω. Μετά τη χορήγηση του συνιστώμενου σταδιακά αυξανόμενου δοσολογικού σχήματος της οδρονεξταμάμπης, παρατηρήθηκε η υψηλότερη αύξηση των συστηματικών συγκεντρώσεων κυτταροκινών εντός 24 ωρών μετά από κάθε ενδοφλέβια έγχυση στον Κύκλο 1, η οποία κατά κανόνα παρατηρήθηκε τις πρώτες δύο εβδομάδες. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις κυτταροκινών γενικά επανήλθαν στην τιμή έναρξης πριν από την επόμενη έγχυση κατά τη διάρκεια της περιόδου της σταδιακά αυξανόμενης χορήγησης δόσης (Κύκλος 1). Παρατηρήθηκε περιορισμένη απελευθέρωση κυτταροκινών μετά τις επόμενες δόσεις.

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας στη μελέτη 1625 και στη μελέτη 1333, ανιχνεύθηκαν αντισώματα κατά της οδρονεξταμάμπης (ADA) στο 1,5% (6/400) των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις επίδρασης των ADA στη φαρμακοκινητική ή την ασφάλεια. Ωστόσο, τα δεδομένα εξακολουθούν να είναι περιορισμένα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υποτροπιάζον ή ανθεκτικό θυλακιώδες λέμφωμα (r/r FL)

Η αποτελεσματικότητα του Ordspono αξιολογήθηκε σε 128 ασθενείς με r/r FL (με βάση την ταξινόμηση του ΠΟΥ για το 2017) σε μια ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη πολλαπλών κοορτών: Μελέτη 1625. Η δοκιμή περιλάμβανε ενήλικες ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο θυλακιώδες λέμφωμα βαθμού 1-3α, των οποίων η νόσος υποτροπίασε ή έγινε ανθεκτική μετά από τουλάχιστον 2 προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων ενός αντισώματος αντι-CD20 και ενός αλκυλιωτικού παράγοντα. Αυτή η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με επαρκή λειτουργία του μυελού των οστών και των οργάνων. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ή προηγούμενη αλλογενή μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων.

Μετά τη σταδιακά αυξανόμενη χορήγηση δόσης στον Κύκλο 1, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Ordspono 80 mg εβδομαδιαίως μέχρι το τέλος του Κύκλου 4 και, στη συνέχεια, 160 mg κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι ασθενείς που διατήρησαν την πλήρη ανταπόκριση (CR) για 9 μήνες μετέβησαν από τη δόση συντήρησης των 160 mg κάθε 2 εβδομάδες σε 160 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Μεταξύ των 128 ασθενών με r/r FL στη μελέτη 1625, η διάμεση ηλικία ήταν 61 έτη (εύρος: 22 έως 84), το 38% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, το 53% ήταν άνδρες, το 62% ήταν λευκοί, το 27% ήταν Ασιάτες, το 51% είχαν λειτουργική ικανότητα 0 κατά την Ανατολική Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα (ECOG PS) και το 48% είχαν ECOG PS 1. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 3 (εύρος 2 έως 13), το 72% των ασθενών είχαν νόσο που ήταν ανθεκτική στην τελευταία γραμμή θεραπείας, το 74% ήταν ανθεκτικοί σε αντίσωμα αντι-CD20 σε προηγούμενη γραμμή θεραπείας και το 42% ήταν διπλά ανθεκτικοί (σε αντίσωμα αντι-CD20 και σε αλκυλιωτικούς παράγοντες) σε οποιαδήποτε γραμμή θεραπείας. Το δεκατέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως αναστολέα PI3K, το 13% είχαν λάβει προηγουμένως λεναλιδομίδα σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη, το 26% είχαν βαθμολογία 2 (ενδιάμεση) στον Διεθνή Προγνωστικό Δείκτη για το Θυλακιώδες Λέμφωμα (FLIPI) και το 58% είχαν βαθμολογία FLIPI 3 έως 5 (υψηλή), το 14% είχαν ογκώδη νόσο, το 49% εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου εντός 24 μηνών (POD24) και το 30% είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT).

Η αποτελεσματικότητα τεκμηριώθηκε με βάση το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο της διάρκειας ανταπόκρισης (DOR), όπως αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη κεντρική επιτροπή αξιολόγησης (IRC) με χρήση των κριτηρίων Lugano του 2014 (βλ. Πίνακα 8).

Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με r/r FL στη Μελέτη 1625

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Ordspono (N=128)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), % (n) (95% ΔΕ)	80% (103) (73, 87)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR), % (n) (95% ΔΕ)	73% (94) (65, 81)
Ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (PR), % (n) (95% ΔΕ)	7% (9) (3,3, 13)
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR) ^a	N=103
Ασθενείς με συμβάν, % (n)	42% (43)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ)	23 (18, NE)
Διάρκεια πλήρους ανταπόκρισης (DOCR) ^β	N=94
Ασθενείς με συμβάν, % (n)	38% (36)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ)	25 (20, NE)
ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης, NE=Δεν μπορεί να εκτιμηθεί.	
^α Ως DOR ορίζεται ο χρόνος από την αρχική εμφάνιση τεκμηριωμένης PR ή CR έως ότου ο ασθενής παρουσιάσει συμβάν (τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, όποιο επέλθει πρώτο).	
^β Ως διάρκεια πλήρους ανταπόκρισης (DOCR) ορίζεται ο χρόνος από την αρχική εμφάνιση τεκμηριωμένης CR έως ότου ο ασθενής παρουσιάσει συμβάν (τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, όποιο επέλθει πρώτο).	

Η πρώτη αξιολόγηση της ανταπόκρισης πραγματοποιήθηκε στις 12 εβδομάδες. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση ήταν 2,7 μήνες (εύρος: 1,8 έως 7,9 μήνες) και ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη πλήρη ανταπόκριση ήταν 2,7 μήνες (εύρος: 2,3 έως 7,9 μήνες).

Η διάμεση παρακολούθηση για την DOR ήταν 17,6 μήνες (95% ΔΕ: 14,8, 29 μήνες).

Υποτροπιάζον ή ανθεκτικό μεγαλοκυτταρικό διάχυτο λέμφωμα B κυττάρων (r/r DLBCL)

Η αποτελεσματικότητα του Ordspono αξιολογήθηκε σε 187 ασθενείς με r/r DLBCL (με βάση την ταξινόμηση του ΠΟΥ για το 2017) σε δύο ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρικές, μη τυχαιοποιημένες μελέτες πολλαπλών κοορτών: μελέτη 1625 (n=127) και μελέτη 1333 (n=60). Και οι δύο δοκιμές περιλάμβαναν ενήλικες ασθενείς με r/r DLBCL μετά από τουλάχιστον 2 προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων ενός αντισώματος αντι-CD20 και ενός αλκυλιωτικού παράγοντα. Στη μελέτη 1333 συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου μετά από θεραπεία με CAR-T. Και οι δύο μελέτες περιλάμβαναν ασθενείς με επαρκή λειτουργία του μυελού των οστών και των οργάνων. Και από τις δύο μελέτες αποκλείστηκαν ασθενείς με συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ή προηγούμενη αλλογενή μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων.

Μετά τη σταδιακά αυξανόμενη χορήγηση δόσης στον Κύκλο 1, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Ordspono 160 mg εβδομαδιαίως μέχρι το τέλος του Κύκλου 4 και, στη συνέχεια, 320 mg κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι ασθενείς που διατήρησαν τη CR για 9 μήνες μετέβησαν από τα 320 mg κάθε 2 εβδομάδες σε 320 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Μελέτη 1625: r/r DLBCL χωρίς προηγούμενη θεραπεία με CAR-T

Μεταξύ των 127 ασθενών με r/r DLBCL στη μελέτη 1625, η διάμεση ηλικία ήταν 67 έτη (εύρος: 24 έως 88), το 57% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, το 60% ήταν άνδρες, το 48% ήταν λευκοί, το 42% Ασιάτες, το 32% είχαν ECOG PS 0 και το 68% είχαν ECOG PS 1. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 2 έως 8). Στο 76% η διάγνωση ήταν de novo DLBCL, στο 19% DLBCL μετασχηματισμένο από λέμφωμα χαμηλού βαθμού κακοήθειας και στο 6%

μετασχηματισμός του Richter. Από αυτούς τους ασθενείς, το 87% είχαν νόσο ανθεκτική στην τελευταία γραμμή θεραπείας, το 55% είχαν πρωτοπαθή ανθεκτική νόσο, το 91% είχαν DLBCL μη προσδιοριζόμενο αλλιώς (NOS), το 9% είχαν υψηλού βαθμού λέμφωμα Β-κυττάρων με αναδιατάξεις γονιδίων διπλού ή τριπλού χτυπήματος (MYC με αναδιατάξεις BCL2 ή/και BCL6), το 56% είχαν βαθμολογία 3 (υψηλή-ενδιάμεση) έως 5 (υψηλή) στον Διεθνή Προγνωστικό Δείκτη (IPI), το 44% είχαν ενεργοποιημένο (ABC) DLBCL ομοιάζον με Β-κύτταρα/DLBCL μη ομοιάζον με αυτό των Β-κυττάρων του βλαστικού κέντρου (μη GCB), το 78% ήταν ανθεκτικοί σε αντίσωμα αντι-CD20 σε προηγούμενη γραμμή θεραπείας, το 65% ήταν διπλά ανθεκτικοί (σε αντίσωμα αντι-CD20 και σε αλκυλιωτικούς παράγοντες) σε οποιαδήποτε γραμμή θεραπείας και το 17% είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη HSCT.

Η αποτελεσματικότητα τεκμηριώθηκε με βάση το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο της διάρκειας ανταπόκρισης (DOR), όπως αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη κεντρική επιτροπή αξιολόγησης (IRC) με χρήση των κριτηρίων Lugano του 2014 (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με r/r DLBCL στη μελέτη 1625

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Ordspono (N=127)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), % (n) (95% ΔΕ)	52% (66) (43, 61)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR), % (n) (95% ΔΕ)	31% (40) (24, 40)
Ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (PR), % (n) (95% ΔΕ)	20% (26) (14, 29)
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)^a	N=66
Ασθενείς με συμβάν, % (n)	61% (40)
Διάρκεια τιμή, μήνες (95% ΔΕ)	11 (5, 25)
Διάρκεια πλήρους ανταπόκρισης (DOCR)^b	N=40
Ασθενείς με συμβάν, % (n)	50% (20)
Διάρκεια τιμή, μήνες (95% ΔΕ)	18 (10, NE)
ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης, K-M=Kaplan-Meier, NE=Δεν μπορεί να εκτιμηθεί.	
^a Ως DOR ορίζεται ο χρόνος από την αρχική εμφάνιση τεκμηριωμένης PR ή CR έως ότου ο ασθενής παρουσιάσει συμβάν (τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, όποιο επέλθει πρώτο).	
^b Ως διάρκεια πλήρους ανταπόκρισης (DOCR) ορίζεται ο χρόνος από την αρχική εμφάνιση τεκμηριωμένης CR έως ότου ο ασθενής παρουσιάσει συμβάν (τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, όποιο επέλθει πρώτο).	

Η πρώτη αξιολόγηση της ανταπόκρισης πραγματοποιήθηκε στις 12 εβδομάδες. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση ήταν 2,6 μήνες (εύρος: 0,8 έως 6,4 μήνες) και ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη πλήρη ανταπόκριση ήταν 2,6 μήνες (εύρος: 1,4 έως 8,1 μήνες).

Η διάρκεια παρακολούθησης για την DOR ήταν 30 μήνες (95% ΔΕ: 14,7, 32,2 μήνες).

Μελέτη 1333: r/r DLBCL μετά από θεραπεία με CAR-T

Στη μελέτη 1333, από τους 60 ασθενείς με r/r DLBCL που υποτροπίασαν ή ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με CAR-T, η διάρκεια ηλικίας ήταν 63 έτη (εύρος: 27 έως 82), το 45% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, το 65% ήταν άνδρες, το 77% ήταν λευκοί, το 3,3% ήταν μαύροι, το 8% ήταν Ασιάτες, το 23% είχαν ECOG PS 0 και το 77% είχαν ECOG PS 1. Ο διάμεσος αριθμός συστηματικών προηγούμενων θεραπειών ήταν 3 (εύρος: 2 έως 9) και το 72% ήταν ανθεκτικοί στην CAR-T για οποιαδήποτε γραμμή θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα τεκμηριώθηκε με βάση το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο της διάρκειας ανταπόκρισης (DOR), όπως αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη κεντρική επιτροπή αξιολόγησης (IRC) με χρήση των κριτηρίων Lugano του 2014 (βλ. Πίνακα 10).

Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με r/r DLBCL στη μελέτη 1333

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Ordspono (N=60)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), % (n) (95% ΔΕ)	48% (29) (35, 62)
Πλήρης ανταπόκριση (CR), % (n) (95% ΔΕ)	32% (19) (20, 45)
Μερική ανταπόκριση (PR), % (n) (95% ΔΕ)	17% (10) (8, 29)
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)^a	N=29
Ασθενείς με συμβάν, % (n)	38% (11)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ)	15 (3, NE)
ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης, K-M=Kaplan-Meier, NE=Δεν μπορεί να εκτιμηθεί. ^a Ως DOR ορίζεται ο χρόνος από την αρχική εμφάνιση τεκμηριωμένης PR ή CR έως ότου ο ασθενής παρουσιάσει συμβάν (τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, όποιο επέλθει πρώτο).	

Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης για DOR ήταν 15 μήνες (95% ΔΕ: 4,3, 16,3 μήνες).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ordspono σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία των κακοηθειών των ώριμων B-κυττάρων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) της οδρονεξταμάμπης χαρακτηρίστηκε σε ασθενείς με μη Hodgkin λέμφωμα B-κυττάρων (B-NHL) σε εύρος δόσεων από 0,03 mg έως 320 mg μετά από ενδοφλέβια έγχυση. Κατά τη διάρκεια της περιόδου σταδιακά αυξανόμενης χορήγησης δόσης, η διάθεση της οδρονεξταμάμπης εξαρτάται από τη συγκέντρωση και τον χρόνο. Καθώς τα επίπεδα δόσης αυξάνονται με τη συνεχιζόμενη θεραπεία σε ≥ 80 mg, το ΦΚ προφίλ της οδρονεξταμάμπης γίνεται γραμμικό και ανάλογο της δόσης σε σταθερή κατάσταση. Οι παράμετροι έκθεσης σε δόσεις ≥ 80 mg ήταν περίπου ανάλογες της δόσης (βλ. Πίνακα 11). Η ΦΚ ήταν παρόμοια στους αξιολογηθέντες πληθυσμούς ασθενών με B-NHL.

Πίνακας 11: Προβλεπόμενες παράμετροι έκθεσης της συνιστώμενης δόσης για την οδρονεξταμάμπη

	C_{max} (mg/l) ^α	C_{trough} (mg/l) ^α	AUCτ (mg*ημέρα/l) ^{α,β}
Θυλακιώδες λέμφωμα			
80 mg εβδομαδιαίως (Εβδομάδα 12, Κύκλος 4, Ημέρα 15)	44,7 (18,4, 71,4)	28,8 (8,55, 47,9)	238 (88,1, 389)
160 mg κάθε 2 εβδομάδες (σε σταθερή κατάσταση, Εβδομάδες 24-26)	67,9 (29,8, 105)	32,6 (6,95, 55,6)	600 (216, 954)
Μεγαλοκυτταρικό διάχυτο λέμφωμα Β κυττάρων			
160 mg εβδομαδιαίως (Εβδομάδα 12, Κύκλος 4, Ημέρα 15)	98,2 (49,2, 151)	66,9 (27,6, 103)	544 (254, 825)
320 mg κάθε 2 εβδομάδες (σε σταθερή κατάσταση, Εβδομάδες 24-26)	147 (82,2, 223)	77,9 (35,2, 126)	1.380 (672, 2.090)
^α Οι τιμές είναι διάμεσες και το 5ο και το 95ο εκατοστημόριο προέρχονται από προσομοίωση 507 ασθενών με B-NHL.			
^β AUCτ για το καθορισμένο διάστημα χορήγησης δόσης.			

Κατανομή

Ο εκτιμώμενος γεωμετρικός μέσος (CV%) του όγκου κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{dss}) της οδρονεξταμάμπης είναι 9,34 l (CV% 48,5).

Βιομετασχηματισμός

Αναμένεται ότι η οδρονεξταμάμπη θα μεταβολίζεται σε μικρά πεπτίδια μέσω καταβολικών οδών.

Αποβολή

Η αποβολή της οδρονεξταμάμπης διαμεσολαβείται από δύο παράλληλες διαδικασίες, μια γραμμική, μη κορέσιμη καταβολική διαδικασία και μια μη γραμμική, κορέσιμη οδό διαμεσολαβούμενη από τον στόχο, με υψηλότερη κάθαρση σε χαμηλότερες δόσεις.

Μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης των 160 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες σε σταθερή κατάσταση, ο χρόνος έως την επίτευξη κατώτερου ορίου ποσοτικοποίησης (LLOQ, 0,00313 mg/l) ήταν 19 εβδομάδες και ο χρόνος έως την επίτευξη του 1% της διάμεσης C_{max} της δόσης των 160 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ήταν 12 εβδομάδες.

Μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης των 320 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες σε σταθερή κατάσταση, ο χρόνος έως την επίτευξη LLOQ (0,00313 mg/l) ήταν 24 εβδομάδες και ο χρόνος έως την επίτευξη του 1% της διάμεσης C_{max} της δόσης των 320 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ήταν 16 εβδομάδες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στην οδρονεξταμάμπη με βάση την ηλικία (22 έως 89 ετών, N=507), το φύλο, τη φυλή [λευκοί (N=316), Ασιάτες (N=129) ή μαύροι (N=7)], το σωματικό βάρος, τη νεφρική δυσλειτουργία ή την ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση της οδρονεξταμάμπης κατέδειξε ότι η κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της οδρονεξταμάμπης. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στην οδρονεξταμάμπη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ήπια (N=178, CrCL ≥ 60 έως < 90 ml/min), μέτρια (N=110, CrCL ≥ 30 έως < 60 ml/min) και βαριάς μορφής (N=4, CrCL ≥ 15 έως < 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στην οδρονεξταμάμπη σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και ήπια (N=78, ολική χολερυθρίνη $> \text{ULN}$ έως $1,5 \times \text{ULN}$ ή AST $> \text{ULN}$) και μέτρια (N=5, ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ έως $3 \times \text{ULN}$ και οποιαδήποτε AST) ηπατική δυσλειτουργία. Οι επιδράσεις της βαριάς μορφής (ολική χολερυθρίνη > 3 έως $10 \times \text{ULN}$ και οποιαδήποτε AST) ηπατικής δυσλειτουργίας στη ΦΚ της οδρονεξταμάμπης είναι άγνωστες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης ή γονοτοξικότητας με την οδρονεξταμάμπη.

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση των πιθανών επιδράσεων της οδρονεξταμάμπης στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρσενικά ή θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα και δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάλυση σπέρματος ή στην κυκλικότητα της εμμήνου ρύσεως σε μια τοξικολογική μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 16 εβδομάδων σε πιθήκους cynomolgus.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα με την οδρονεξταμάμπη. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του, η οδρονεξταμάμπη μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή λεμφοκυτταροπενία B-κυττάρων που μπορεί να είναι επιβλαβής για το έμβρυο και παροδικό CRS που μπορεί να είναι επιβλαβές για τη διατήρηση της κύησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 80 (E433)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης Ordsporo ως εξής:

- σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C) για όλες τις δόσεις για έως και 24 ώρες.
- σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) για έως και 6 ώρες για τη δόση των 0,2 mg με λευκωματίνη (ανθρώπινη).
- σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) για έως και 12 ώρες για δόσεις των 0,5 mg ή μεγαλύτερες.

Απορρίψτε το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης εάν ο χρόνος φύλαξης υπερβαίνει αυτά τα όρια.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I των 2 ml με γκρι πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο με επικάλυψη και πώμα σφράγισης αλουμινίου με σκούρο μπλε αποσπώμενο κουμπί που περιέχει 2 mg οδρονεξταμάμπης.

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

80 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

4 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I των 10 ml με γκρι πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο με επικάλυψη και πώμα σφράγισης αλουμινίου με ανοιχτό πράσινο αποσπώμενο κουμπί που περιέχει 80 mg οδρονεξταμάμπης.

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

320 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

16 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I των 20 ml με γκρι πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο με επικάλυψη και πώμα σφράγισης αλουμινίου με λευκό αποσπώμενο κουμπί που περιέχει 320 mg οδρονεξταμάμπης.

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενικές προφυλάξεις

Θα πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη άσηπτη τεχνική καθ' όλη τη διάρκεια του χειρισμού αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Το Ordspono δεν περιέχει συντηρητικό και προορίζεται για μία δόση μόνο. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που έχει απομείνει στο φιαλίδιο. Μην ανακινείτε.

Οδηγίες αραίωσης

Επιθεωρήστε οπτικά για τυχόν σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το Ordspono είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματιδιακή ύλη.

Προετοιμασία της δόσης των 0,2 mg

- Προετοιμάστε τη λευκωματίνη (ανθρώπινη) σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 100 ml [από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) ή πολυολεφίνη (PO)] σύμφωνα με τον Πίνακα 12 παρακάτω.
 - **Σημείωση:** Η λευκωματίνη (ανθρώπινη) απαιτείται μόνο για τη δόση των 0,2 mg για την πρόληψη της προσρόφησης της οδοντοεξταμάμπης στο ενδοφλέβιο φίλτρο. Όταν χρησιμοποιείται λευκωματίνη (ανθρώπινη), ανατρέξτε στην ενότητα «Ιχνηλασιμότητα» στην παράγραφο 4.4.
- Η τελική συγκέντρωση λευκωματίνης (ανθρώπινης) πρέπει να είναι 0,04%.

Πίνακας 12: Παραδείγματα συγκέντρωσης λευκωματίνης (ανθρώπινης) και όγκων που απαιτούνται για τη δόση των 0,2 mg

Συγκέντρωση λευκωματίνης (ανθρώπινης) ^a	Όγκος λευκωματίνης (ανθρώπινης) για προσθήκη σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) των 100 ml, σε σάκο έγχυσης
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
^a Λευκωματίνη (ανθρώπινη): χρησιμοποιήστε τη συγκέντρωση σύμφωνα με την τοπική διαθεσιμότητα. Στα παραδείγματα περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, οι ακόλουθες περιεκτικότητες: 5%, 20% ή 25%.	

- Αναμείξτε τη λευκωματίνη (ανθρώπινη) με το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε.
- Πάρτε 1 φιαλίδιο Ordspono των 2 mg.
- Αναρροφήστε 0,1 ml από το φιαλίδιο του Ordspono των 2 mg χρησιμοποιώντας μια σύριγγα του 1 ml και προσθέστε το στον προετοιμασμένο σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 100 ml.
- Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε.

Προετοιμασία της δόσης των 0,5 mg

- Πάρτε έναν σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 50 ml (PVC ή PO) που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Πάρτε 1 φιαλίδιο Ordspono των 2 mg.
- Αναρροφήστε 0,25 ml από το φιαλίδιο του Ordspono των 2 mg χρησιμοποιώντας μια σύριγγα του 1 ml και προσθέστε το στον σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 50 ml.
- Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε.

Προετοιμασία δόσης του 1 mg ή μεγαλύτερης

- Πάρτε έναν σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 50 ή των 100 ml (PVC ή PO) που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Πάρτε τον απαιτούμενο αριθμό φιαλιδίων και αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο Ordspono.
 - Ανατρέξτε στον Πίνακα 13 για τον συγκεκριμένο όγκο της προβλεπόμενης δόσης.
 - Ανατρέξτε στον Πίνακα 14 για τον συγκεκριμένο όγκο για τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).
- Προσθέστε τον κατάλληλο όγκο του Ordspono στον σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης.
- Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε.

Συνοπτικοί πίνακες για την αραιώση πριν από τη χορήγηση

Πίνακας 13: Όγκοι του Ordspono για προσθήκη στον σάκο έγχυσης (τυπικές δόσεις)

Δόση του Ordspono (mg)	Ποσότητα του Ordspono ανά φιαλίδιο (mg)	Συγκέντρωση φιαλιδίου (mg/ml)	Συνολικός όγκος του Ordspono για την προετοιμασία της δόσης (ml)	Απαιτείται λευκωματίνη (ανθρώπινη)	Όγκος ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), σε σάκο έγχυσης (PO ή PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Ναι	100
0,5	2	2	0,25	Όχι	50
2	2	2	1	Όχι	50 ή 100
10	2	2	5	Όχι	50 ή 100
80	80	20	4	Όχι	50 ή 100
160	80	20	8	Όχι	50 ή 100
320	320	20	16	Όχι	50 ή 100

Πίνακας 14: Άλλοι όγκοι του Ordspono για προσθήκη στον σάκο έγχυσης για τροποποιήσεις της δόσης

Δόση του Ordspono (mg)	Ποσότητα του Ordspono ανά φιαλίδιο (mg)	Συγκέντρωση φιαλιδίου (mg/ml)	Συνολικός όγκος του Ordspono (ml)	Απαιτείται λευκωματίνη (ανθρώπινη)	Όγκος ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), σε σάκο έγχυσης (PO ή PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Όχι	50 ή 100
5	2	2	2,5	Όχι	50 ή 100
40	80	20	2	Όχι	50 ή 100

Για τις συνθήκες φύλαξης του αραιωμένου διαλύματος σε σάκους έγχυσης, βλ. παράγραφο 6.3.

Τρόπος χορήγησης

Το Ordspono προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση. Το Ordspono πρέπει να αραιώνεται με χρήση άσηπτης τεχνικής.

- Ο πρώτος κύκλος του Ordspono χορηγείται ως έγχυση διάρκειας 4 ωρών. Εάν το Ordspono είναι ανεκτό την Ημέρα 1 του Κύκλου 2, ο χρόνος έγχυσης μπορεί να μειωθεί σε 1 ώρα για όλες τις επόμενες δόσεις.
- Το Ordspono δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ενδοφλέβια έγχυση ή έγχυση εφόδου.
- Βλ. Πίνακα 1 για προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές και φαρμακευτικές αγωγές μετά τη θεραπεία.
- Για τις δόσεις που δεν είναι ανεκτές, ανατρέξτε στους Πίνακες 4, 5 και 6 για οδηγίες διαχείρισης.

Αφού το Ordspono αραιωθεί σύμφωνα με τις οδηγίες παραπάνω, χορηγήστε ως εξής:

- Συνδέστε τον προετοιμασμένο σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει το τελικό διάλυμα του Ordspono σε σωλήνωση για ενδοφλέβια χορήγηση που είναι κατασκευασμένη από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), PVC με επένδυση πολυαιθυλενίου (PE) ή πολουρεθάνη (PU). Συνιστάται η χρήση φίλτρου πολυαιθεροσουλφόνης (PES) μεγέθους 0,2 micron ή 5 micron.
- Γεμίστε με Ordspono έως το άκρο της ενδοφλέβιας σωλήνωσης.
- Μην αναμιγνύετε το Ordspono με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και μη χορηγείτε ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.
- Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του Ordspono, εκπλύνετε τη γραμμή έγχυσης με επαρκή όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να διασφαλίσετε ότι έχει χορηγηθεί ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκου έγχυσης.

Απόρριψη

Η απελευθέρωση φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον πρέπει να ελαχιστοποιείται. Τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης και η απόρριψή τους μέσω οικιακών απορριμμάτων πρέπει να αποφεύγεται.

Πρέπει να τηρούνται αυστηρά τα ακόλουθα σημεία σχετικά με τη χρήση και την απόρριψη των συρίγγων και άλλων αιχμηρών αντικειμένων ιατρικής χρήσης:

- Οι βελόνες και οι σύριγγες δεν πρέπει ποτέ να επαναχρησιμοποιούνται.
- Τοποθετήστε όλες τις χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες σε έναν περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων (αναλώσιμος περιέκτης με προστασία από διατρήσεις).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Αυγούστου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Ηνωμένες Πολιτείες

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Ordspono, όλοι οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το Ordspono έχουν πρόσβαση στην κάρτα ασθενούς/τους έχει παρασχεθεί η κάρτα ασθενούς, η οποία θα ενημερώνει και θα εξηγεί στους ασθενείς τους κινδύνους του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) και της νευρολογικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS). Η κάρτα ασθενούς περιλαμβάνει επίσης σημαντικές πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας που παρακολουθούν τον ασθενή, ότι ο ασθενής λαμβάνει Ordspono το οποίο μπορεί να προκαλέσει CRS και νευρολογική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου του ICANS.

- **Η κάρτα ασθενούς** θα περιέχει τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:
 - Περιγραφή των κύριων σημείων και συμπτωμάτων του CRS και της νευρολογικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του ICANS.
 - Υπενθύμιση ότι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να παραμένουν κοντά σε μια εξειδικευμένη μονάδα υγειονομικής περίθαλψης για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση κάθε δόσης στο πλαίσιο του σταδιακά αυξανόμενου δοσολογικού σχήματος Ordspono και μετά την πρώτη πλήρη δόση.
 - Περιγραφή του πότε πρέπει να ζητείται άμεση φροντίδα από πάροχο υγείας ή επείγουσα βοήθεια, εάν παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα CRS ή νευρολογικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του ICANS
 - Τα στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογραφούντος ιατρού

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να παρασχεθούν περαιτέρω στοιχεία που αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της οδρονεξταμάμπης στο υποτροπιάζον ή ανθεκτικό μεγαλοκυτταρικό διάχυτο λέμφωμα Β κυττάρων, ο ΚΑΚ θα παράσχει αποτελέσματα από τη μελέτη R1979-HM-2299, μια φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης δοκιμή για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της οδρονεξταμάμπης έναντι της θεραπείας του προτύπου φροντίδας σε συμμετέχοντες με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό επιθετικό λέμφωμα Β-κυττάρων μη Hodgkin	Νοέμβριος 2028
Προκειμένου να παρασχεθούν περαιτέρω στοιχεία που αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της οδρονεξταμάμπης στο υποτροπιάζον ή ανθεκτικό θυλακίωδες λέμφωμα, ο ΚΑΚ θα παράσχει αποτελέσματα από τη μελέτη R1979-ONC-22102, μια φάσης 3, ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη δοκιμή για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της οδρονεξταμάμπης σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη έναντι της ριτουξιμάμπης σε συνδυασμό με	Σεπτέμβριος 2031

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
λεναλιδομίδη σε υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμμετέχοντες με θυλακιώδες λέμφωμα και λέμφωμα οριακής ζώνης.	

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ordspono 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
οδρονεξταμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 mg οδρονεξταμάμπης σε 1 ml σε συγκέντρωση των 2 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
2 mg/1 ml

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1843/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ordspono 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)
οδρονεξταμάμπη
IV μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2 mg/1 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ordspono 80 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
οδρονεξταμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 80 mg οδρονεξταμάμπης σε 4 ml σε συγκέντρωση των 20 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

80 mg/4 ml

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1843/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ordspono 80 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)
οδρονεξταμάμπη
IV μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

80 mg/4 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ordspono 320 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
οδρονεξταμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 320 mg οδρονεξταμάμπης σε 16 ml σε συγκέντρωση των 20 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

320 mg/16 ml

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1843/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ordspono 320 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)
οδρονεξταμάμπη
IV μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

320 mg/16 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΟ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΣΕ ΜΟΡΦΗ ΧΑΡΤΙΝΟΥ ΦΥΛΛΑΔΙΟΥ ΣΥΣΚΕΥΑΣΜΕΝΟΥ ΕΝΤΟΣ ΤΟΥ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Διαχωριστικό συσκευασίας

Αυτές οι σελίδες έχουν αφεθεί σκόπιμα κενές.

Το εκτυπωμένο φύλλο οδηγιών χρήσης περιλαμβάνεται στο κουτί.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ordspono 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ordspono 80 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ordspono 320 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
οδρνεξταμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια Κάρτα ασθενούς. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις αναγραφόμενες οδηγίες. Να έχετε αυτήν την Κάρτα ασθενούς μαζί σας ανά πάσα στιγμή.
- Να επιδεικνύετε πάντα την Κάρτα ασθενούς στον γιατρό ή τον νοσοκόμο όταν τους συναντάτε ή όταν πηγαίνετε στο νοσοκομείο.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ordspono και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Ordspono
3. Πώς χορηγείται το Ordspono
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ordspono
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ordspono και ποια είναι η χρήση του

Το Ordspono είναι ένας τύπος αντισώματος που είναι αντικαρκινικό φάρμακο. Το Ordspono περιέχει τη δραστική ουσία οδρνεξταμάμπη.

Το Ordspono χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία των ακόλουθων καρκίνων του αίματος:

- Θυλακιώδες λέμφωμα (FL)
- Μεγαλοκυτταρικό διάχυτο λέμφωμα Β κυττάρων (DLBCL)

Στο FL και στο DLBCL, ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που σας προστατεύουν από λοιμώξεις και ονομάζονται «Β-κύτταρα» μετατρέπονται σε καρκινικά. Τα μη φυσιολογικά Β-κύτταρα δεν λειτουργούν σωστά και αναπτύσσονται πολύ γρήγορα. Αυτά τα καρκινικά Β-κύτταρα εκτοπίζουν τα φυσιολογικά Β-κύτταρα στον μυελό των οστών και τους λεμφαδένες.

Το Ordspono χορηγείται σε ασθενείς που έχουν ήδη δοκιμάσει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες για το FL ή το DLBCL, όταν είτε ο καρκίνος δεν έχει ανταποκριθεί σε αυτές (ανθεκτικός) είτε έχει επανέλθει (υποτροπιάζων).

Πώς λειτουργεί το Ordspono

Η δραστική ουσία του Ordspono, η οδρονεξταμάμπη, είναι ένα διειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα. Πρόκειται για έναν τύπο πρωτεΐνης που προσκολλάται σε δύο συγκεκριμένους στόχους στον οργανισμό.

- Η οδρονεξταμάμπη προσκολλάται σε μια ουσία-στόχο που βρίσκεται στα Β-κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των καρκινικών «Β-κυττάρων», και σε έναν άλλο στόχο που βρίσκεται στα «Τ-κύτταρα», έναν διαφορετικό τύπο λευκών αιμοσφαιρίων.
- Τα Τ-κύτταρα αποτελούν άλλο ένα μέρος της άμυνας του οργανισμού που μπορεί να καταστρέψει τα κύτταρα-εισβολείς.
- Συνδέοντας τα Τ-κύτταρα και τα Β-κύτταρα σαν γέφυρα, το Ordspono ενθαρρύνει τα Τ-κύτταρα να καταστρέψουν τα καρκινικά Β-κύτταρα.
- Αυτό βοηθά στον έλεγχο του FL και του DLBCL, καθώς και στην πρόληψη της εξάπλωσής τους.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Ordspono

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Ordspono

- σε περίπτωση αλλεργίας στην οδρονεξταμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί ή δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Ordspono.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Ordspono εάν:

- είχατε ποτέ καρδιολογικά, πνευμονικά, ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- έχετε λοίμωξη ή είχατε λοίμωξη στο παρελθόν που διήρκεσε πολύ ή εξακολούθει να επανέρχεται. Οι λοιμώξεις πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν λάβετε Ordspono.
- εμβολιαστήκατε πρόσφατα ή πρόκειται να εμβολιαστείτε στο εγγύς μέλλον. Ορισμένα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Ordspono.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Ordspono.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σημεία ή συμπτώματα οποιασδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Ordspono. Μπορεί να χρειαστείτε άμεση ιατρική θεραπεία. Τα πιο συχνά σημεία ή συμπτώματα κάθε ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρονται στην παράγραφο 4 στην ενότητα «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες».

- **Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)** – μια πάθηση που μπορεί να συμβεί με φάρμακα τα οποία διεγείρουν τα Τ-κύτταρα. Το CRS μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή.
 - Τα σημεία ή τα συμπτώματα του CRS ενδέχεται να περιλαμβάνουν πυρετό, αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας και δυσκολία στην αναπνοή.
 - Μπορεί να σας χορηγηθούν φάρμακα τα οποία βοηθούν στη μείωση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών του CRS πριν ή μετά από ορισμένες εγχύσεις.
 - Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί πώς λειτουργεί η θεραπεία σας και θα σας ζητήσει να παραμείνετε σε μικρή απόσταση από εξειδικευμένο κέντρο υγειονομικής περίθαλψης για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση κάθε δόσης στο σχήμα σταδιακά αυξανόμενης χορήγησης δόσης του Ordspono και μετά την πρώτη πλήρη δόση.

- **Λοιμώξεις** – μπορεί να παρουσιάσετε σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης (για παράδειγμα, πυρετό, ρίγη, βήχα ή πόνο κατά την ούρηση), συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων που ενδέχεται να οδηγούν σε θάνατο.
 - Τα σημεία και τα συμπτώματα των λοιμώξεων μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με το σημείο του σώματος στο οποίο βρίσκεται η λοίμωξη.
 - Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συνταγογραφήσει κάποια άλλα φάρμακα για την πρόληψη ορισμένων ειδών λοιμώξεων όσο λαμβάνετε Ordspono.
- **Επιδράσεις στο νευρικό σας σύστημα** – ενδέχεται να εμφανίσετε σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να περιλαμβάνουν σύγχυση ή προβλήματα με τη χρήση της γλώσσας.
- **Σύνδρομο λύσης όγκου** – ορισμένοι άνθρωποι μπορεί να έχουν ασυνήθιστα επίπεδα ορισμένων αλάτων (όπως το κάλιο και το ουρικό οξύ) στο αίμα – που προκαλούνται από τη γρήγορη διάσπαση των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
 - Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα κάνουν αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξουν για αυτήν την πάθηση.
 - Πριν από κάθε έγχυση με Ordspono, πρέπει να είστε καλά ενυδατωμένοι και μπορεί να σας δοθούν φάρμακα που μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος.
 - Αυτά τα μέτρα μπορεί να βοηθήσουν στη μείωση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών του συνδρόμου λύσης όγκου.
- **Φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια)** – μπορεί να εμφανίσετε σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να περιλαμβάνουν νέο ή επιδεινούμενο βήχα, δύσπνοια.

Παιδιά και έφηβοι

Το Ordspono δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, επειδή το Ordspono δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Ordspono

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς συνταγή και φυτικά φάρμακα.

Κύηση

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν είστε έγκυος, πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Το Ordspono δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες και δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Το Ordspono μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.

Αντισύλληψη

Γυναίκες που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας – και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του Ordspono.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία σας θεραπεία με Ordspono. Αυτό διότι δεν είναι γνωστό εάν κάποια ποσότητα του Ordspono περνά στο μητρικό γάλα και θα μπορούσε συνεπώς να βλάψει το μωρό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Ordspono έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα. Ορισμένοι άνθρωποι μπορεί να αισθανθούν κούραση, ζάλη, τάση για λιποθυμία ή σύγχυση ενώ παίρνουν το Ordspono. Εάν αισθανθείτε οποιαδήποτε συμπτώματα

που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε, μην οδηγείτε ούτε να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα μέχρι να εξαφανιστούν τα συμπτώματά σας. Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το Ordspono περιέχει πολυσορβικό 80

Το φιαλίδιο των 2 mg οδρονεξταμάμπης περιέχει 1 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο του 1 ml που ισοδυναμούν με 1 mg/ml.

Το φιαλίδιο των 80 mg οδρονεξταμάμπης περιέχει 4 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 4 ml που ισοδυναμούν με 1 mg/ml.

Το φιαλίδιο των 320 mg οδρονεξταμάμπης περιέχει 16 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 16 ml που ισοδυναμούν με 1 mg/ml.

Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγείται το Ordspono

Το Ordspono χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη χορήγηση τέτοιων θεραπειών. Ακολουθήστε το χρονοδιάγραμμα θεραπείας που σας εξήγησε ο γιατρός σας. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι.

Πώς χορηγείται το Ordspono

Το Ordspono χορηγείται μέσα σε φλέβα, ως ενστάλαξη (ενδοφλέβια έγχυση).

- Για τους Κύκλους 1, 2, 3 και 4, ένας κύκλος θεραπείας είναι 21 ημέρες.
- Το Ordspono χορηγείται σε διάστημα 4 ωρών κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1 και την Ημέρα 1 του Κύκλου 2.
- Οι επόμενες δόσεις μπορούν να χορηγούνται σε διάστημα 1 ώρας εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι πολύ βαριάς μορφής.
- Μετά τον Κύκλο 4, θα λαμβάνετε μια δόση συντήρησης κάθε 2 εβδομάδες.

Φάρμακα που χορηγούνται πριν και μετά από τη θεραπεία με Ordspono

Θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα πριν και μετά από τη θεραπεία με Ordspono τις Ημέρες 1 και 8 του Κύκλου 1 και του Κύκλου 2. Αυτά τα φάρμακα βοηθούν στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης CRS και των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR). Αυτά τα φάρμακα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Κορτικοστεροειδή – όπως δεξαμεθαζόνη
- Παρακεταμόλη
- Ένα αντισταμινικό - όπως διφαινυδραμίνη

Μετά την Ημέρα 8 του Κύκλου 2, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν χρειάζεται να συνεχίσετε να παίρνετε άλλα φάρμακα που βοηθούν στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το Ordspono κατά τη διάρκεια των μελλοντικών κύκλων.

Πόση ποσότητα Ordspono χορηγείται

Για τη θεραπεία του θυλακιώδους λεμφώματος (FL) και του μεγαλοκυτταρικού διάχυτου λεμφώματος Βκυττάρων (DLBCL), ένας κύκλος θεραπείας με Ordspono από τους Κύκλους 1, 2, 3 και 4 είναι 21 ημέρες.

Στον Κύκλο 1, θα σας χορηγηθούν αυξανόμενες δόσεις του Ordspono για τη θεραπεία του FL ή του DLBCL τις ακόλουθες ημέρες:

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

Στους Κύκλους 2, 3 και 4, θα σας χορηγηθεί μια δόση τις Ημέρες 1, 8 και 15:

- για θυλακιώδες λέμφωμα: 80 mg
- για μεγαλοκυτταρικό διάχυτο λέμφωμα B κυττάρων: 160 mg

Εάν η δόση του Ordspono καθυστερήσει για οποιονδήποτε λόγο, μπορεί να χρειαστεί να ξεκινήσετε εκ νέου τη θεραπεία από τον Κύκλο 1.

Μία εβδομάδα μετά το τέλος του Κύκλου 4, θα σας χορηγείται μια δόση συντήρησης κάθε 2 εβδομάδες.

Οι δόσεις συντήρησης έχουν ως εξής:

- για θυλακιώδες λέμφωμα: 160 mg
- για μεγαλοκυτταρικό διάχυτο λέμφωμα B κυττάρων: 320 mg

Εάν ο καρκίνος σας παραμείνει σε ύφεση για τουλάχιστον 9 μήνες, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη συχνότητα χορήγησης δόσεων από κάθε 2 εβδομάδες σε κάθε 4 εβδομάδες.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνεχίσει τη θεραπεία σας για όσο διάστημα συνεχίζετε να ανταποκρίνεστε στο Ordspono ή για όσο διάστημα οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι πολύ βαριάς μορφής. Ο γιατρός σας μπορεί να καθυστερήσει ή να διακόψει εντελώς τη θεραπεία σας με Ordspono εάν παρουσιάσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν χάσετε ένα ραντεβού

Εάν χάσετε ένα ραντεβού, προγραμματίστε ένα άλλο αμέσως. Για να είναι πλήρως αποτελεσματική η θεραπεία, είναι πολύ σημαντικό να μην παραλείψετε καμία δόση.

Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε το Ordspono

Μη σταματήσετε τη θεραπεία με το Ordspono εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Αυτό διότι η διακοπή της θεραπείας σας μπορεί να επιδεινώσει την πάθησή σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή ακόμα και μετά το τέλος της θεραπείας σας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μπορεί να εμφανίσετε μόνο ένα ή ορισμένα από αυτά τα συμπτώματα.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Τα σημεία και συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- πυρετό (38 °C ή υψηλότερο)
- αίσθημα ζάλης ή τάση για λιποθυμία
- γρήγορο ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό
- δυσκολία στην αναπνοή
- ρίγη ή τρέμουλο
- κεφαλαλγία

Λοιμώξεις (πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Τα σημεία και συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- πυρετό (38 °C ή υψηλότερο)
- ρίγη ή τρέμουλο
- βήχα ή δυσκολία στην αναπνοή
- πονόλαιμο
- πόνο κατά την ούρηση

Πολύ συχνές λοιμώξεις (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- COVID 19
- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, η οποία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές σε άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα
- λοίμωξη της μύτης και του λαιμού (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
- λοίμωξη των μερών του σώματος που συλλέγουν και αποβάλλουν τα ούρα (λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος)
- λοίμωξη από ιό έρπητα

Συχνές λοιμώξεις (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοίμωξη αεραγωγών (αναπνευστικής οδού)
- μυκητιασική λοίμωξη
- φλεγμονή των ιγμορείων (ιγμορίτιδα)
- δηλητηρίαση του αίματος (σήψη)
- βακτήρια στο αίμα (βακτηραιμία)

Επιδράσεις στο νευρικό σας σύστημα (όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- κεφαλαλγία
- ζάλη
- μειωμένη λειτουργία του εγκεφάλου, όπως δυσκολία στη σκέψη
- αίσθημα άγχους
- αίσθημα σύγχυσης

Σύνδρομο λύσης όγκου (όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αδυναμία
- δύσπνοια
- αίσθημα σύγχυσης
- ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό
- μυϊκές κράμπες

Φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια) (συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- δύσπνοια
- νέο ή επιδεινούμενο βήχα

Εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία ή συμπτώματα κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Ordspono, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική θεραπεία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πυρετός (πυρεξία)
- Μυϊκός πόνος ή οστικός (μυοσκελετικός) πόνος
- Αίσθημα κόπωσης (κόπωση)
- Διάρροια
- Εξάνθημα
- Βήχας
- Πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια (οίδημα)
- Τάση για έμετο (ναυτία)
- Πόνος στο στομάχι (κοιλιακός πόνος)
- Δυσκοιλιότητα
- Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRR)
- Αίσθημα λιγότερης πείνας (μειωμένη όρεξη)
- Δυσκολία έναρξης ή διατήρησης του ύπνου (αϋπνία)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- Κεφαλαλγία
- Δυσκολία στην αναπνοή σε κατάσταση ηρεμίας ή κατά τη διάρκεια δραστηριότητας (δύσπνοια)
- Έμετος

Εμφάνιση στις εξετάσεις αίματος

- Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) που μπορεί να σας προκαλέσει αίσθημα κόπωσης ή δυσκολία στην αναπνοή
- Χαμηλά επίπεδα ορισμένων τύπων λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία), τα οποία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοκυτταροπενία) που μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες να εμφανίσετε μώλωπες ή αιμορραγία
- Χαμηλό επίπεδο καλίου, νατρίου ή φωσφόρου (υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία ή υποφωσφαταιμία)
- Υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία)
- Υψηλό επίπεδο αμινοτρανσφοράς της αλανίνης ή ασπαρτικής αμινοτρανσφοράς στο αίμα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός (ταχυκαρδία)
- Αδυναμία, μούδιασμα και πόνος, συνήθως στα χέρια και τα πόδια (περιφερική νευροπάθεια)
- Σύγχυση, αποπροσανατολισμός, υπνηλία (μεταβολές της νοητικής κατάστασης)
- Πάθηση που μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή στους πνευμονικούς ιστούς και μπορεί να επηρεάσει τη δυνατότητά σας να αναπνεύσετε (διάμεση πνευμονική νόσος)
- Πυρετός λόγω χαμηλών επιπέδων ουδετερόφιλων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων)

Εμφάνιση στις εξετάσεις αίματος

- Υψηλό επίπεδο γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης, ενός ενζύμου που βρίσκεται κυρίως στο ήπαρ
- Χαμηλό επίπεδο μαγνησίου (υπομαγνησιαιμία)
- Χαμηλό επίπεδο λευκωματίνης (υπολευκωματιναιμία)
- Αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, που μπορεί να προκαλέσουν κιτρίνισμα στο δέρμα ή τα μάτια και σκουρόχρωμα ούρα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Δυσκολία στην ομιλία (αφασία)
- Ταχεία διάσπαση των κυττάρων του όγκου που ονομάζεται σύνδρομο λύσης όγκου. Αυτό μπορεί να προκαλέσει χημικές αλλαγές στο αίμα και βλάβες στα όργανα, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, της καρδιάς και του ήπατος
- Επιδράσεις στο νευρικό σας σύστημα με συμπτώματα που μπορεί να περιλαμβάνουν αίσθημα σύγχυσης ή μικρότερης εγρήγορσης (σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα ή νευροτοξικότητα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ordspono

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το Ordspono θα φυλάσσεται από επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική. Αυτές οι πληροφορίες φύλαξης προορίζονται για χρήση από αυτούς.

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Αραιωμένο διάλυμα

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης Ordspono ως εξής:

- σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C) για όλες τις δόσεις για έως και 24 ώρες.
- σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) για έως και 6 ώρες για τη δόση των 0,2 mg με λευκωματίνη (ανθρώπινη).
- σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) για έως και 12 ώρες για δόσεις των 0,5 mg ή μεγαλύτερες.

Απορρίψτε το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης εάν ο χρόνος φύλαξης υπερβαίνει αυτά τα όρια.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραίωση έχει γίνει υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Ο γιατρός σας θα απορρίψει κατάλληλα οποιοδήποτε φάρμακο δεν είναι απαραίτητο. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ordspono

- Η δραστική ουσία είναι η οδρονεξταμάμπη.
- Ordspono 2 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 mg οδρονεξταμάμπης (σε πυκνό διάλυμα 1 ml) σε συγκέντρωση 2 mg/1 ml.
- Ordspono 80 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 80 mg οδρονεξταμάμπης (σε πυκνό διάλυμα 4 ml) σε συγκέντρωση 20 mg/1 ml.
- Ordspono 320 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 320 mg οδρονεξταμάμπης (σε πυκνό διάλυμα 16 ml) σε συγκέντρωση 20 mg/1 ml.

Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80 (E433) και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. «Το Ordspono περιέχει πολυσορβικό 80» στην παράγραφο 2).

Εμφάνιση του Ordspono και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ordspono πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα) παρέχεται ως διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα σε γυάλινο φιαλίδιο.

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Danmark
Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland
Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti
Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα
Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

España
Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France
Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Ireland
Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland
Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia
Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος
Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Sverige
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Luxembourg/Luxemburg
Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Magyarország
Regeneron Ireland DAC
Tel.: 06-809-93029

Malta
Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Nederland
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge
Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich
Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska
Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal
Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland
Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαδικασίες για τον σωστό χειρισμό και την απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Οδηγίες αραίωσης

Γενικές προφυλάξεις

Θα πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη άσηπτη τεχνική καθ' όλη τη διάρκεια του χειρισμού αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Το Ordspono δεν περιέχει συντηρητικό και προορίζεται για μία δόση μόνο. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που έχει απομείνει στο φιαλίδιο. Μην ανακινείτε.

Φύση και συστατικά του περιέκτη

2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I των 2 ml με γκρι πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο με επικάλυψη και πώμα σφράγισης αλουμινίου με σκούρο μπλε αποσπώμενο κουμπί που περιέχει 2 mg οδρονεξταμάμπης.

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

80 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

4 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I των 10 ml με γκρι πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο με επικάλυψη και πώμα σφράγισης αλουμινίου με ανοιχτό πράσινο αποσπώμενο κουμπί που περιέχει 80 mg οδρονεξταμάμπης.

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

320 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

16 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I των 20 ml με γκρι πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο με επικάλυψη και πώμα σφράγισης αλουμινίου με λευκό αποσπώμενο κουμπί που περιέχει 320 mg οδρονεξταμάμπης.

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

Οδηγίες αραίωσης

Επιθεωρήστε οπτικά για τυχόν σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το Ordspono είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματιδιακή ύλη.

Προετοιμασία της δόσης των 0,2 mg

- Προετοιμάστε τη λευκωματίνη (ανθρώπινη) σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 100 ml [από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) ή πολυολεφίνη (PO)] σύμφωνα με τον Πίνακα 1 παρακάτω.
 - **Σημείωση:** Η λευκωματίνη (ανθρώπινη) απαιτείται μόνο για τη δόση των 0,2 mg για την πρόληψη της προσρόφησης της οδρονεξταμάμπης στο ενδοφλέβιο φίλτρο. Όταν χρησιμοποιείται λευκωματίνη (ανθρώπινη), ανατρέξτε στην ενότητα «Ιχνηλασιμότητα» στην παράγραφο 4.4.
- Η τελική συγκέντρωση λευκωματίνης (ανθρώπινης) πρέπει να είναι 0,04%.

Πίνακας 1: Παραδείγματα συγκέντρωσης λευκωματίνης (ανθρώπινης) και όγκων που απαιτούνται για τη δόση των 0,2 mg

Συγκέντρωση λευκωματίνης (ανθρώπινης) ^a	Όγκος λευκωματίνης (ανθρώπινης) για προσθήκη σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) των 100 ml, σε σάκο έγχυσης
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
^a Λευκωματίνη (ανθρώπινη): χρησιμοποιήστε τη συγκέντρωση σύμφωνα με την τοπική διαθεσιμότητα. Στα παραδείγματα περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, οι ακόλουθες περιεκτικότητες: 5%, 20% ή 25%.	

- Αναμείξτε τη λευκωματίνη (ανθρώπινη) με το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε.
- Πάρτε 1 φιαλίδιο Ordspono των 2 mg.
- Αναρροφήστε 0,1 ml από το φιαλίδιο του Ordspono των 2 mg χρησιμοποιώντας μια σύριγγα του 1 ml και προσθέστε το στον προετοιμασμένο σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 100 ml.
- Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε.

Προετοιμασία της δόσης των 0,5 mg

- Πάρτε έναν σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 50 ml (PVC ή PO) που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Πάρτε 1 φιαλίδιο Ordspono των 2 mg.
- Αναρροφήστε 0,25 ml από το φιαλίδιο του Ordspono των 2 mg χρησιμοποιώντας μια σύριγγα του 1 ml και προσθέστε το στον σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 50 ml.
- Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε.

Προετοιμασία δόσης του 1 mg ή μεγαλύτερης

- Πάρτε έναν σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 50 ή των 100 ml (PVC ή PO) που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Πάρτε τον απαιτούμενο αριθμό φιαλιδίων και αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο Ordspono.
 - Ανατρέξτε στον Πίνακα 2 για τον συγκεκριμένο όγκο της προβλεπόμενης δόσης.
 - Ανατρέξτε στον Πίνακα 3 για τον συγκεκριμένο όγκο για τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος).
- Προσθέστε τον κατάλληλο όγκο του Ordspono στον σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης.
- Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε.

Συνοπτικοί πίνακες για την αραιώση πριν από τη χορήγηση

Πίνακας 2: Όγκοι του Ordspono για προσθήκη στον σάκο έγχυσης (τυπικές δόσεις)

Δόση του Ordspono (mg)	Ποσότητα του Ordspono ανά φιαλίδιο (mg)	Συγκέντρωση φιαλιδίου (mg/ml)	Συνολικός όγκος του Ordspono για την προετοιμασία της δόσης (ml)	Απαιτείται λευκωματίνη (ανθρώπινη)	Όγκος ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), σε σάκο έγχυσης (PO ή PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Ναι	100
0,5	2	2	0,25	Όχι	50
2	2	2	1	Όχι	50 ή 100
10	2	2	5	Όχι	50 ή 100
80	80	20	4	Όχι	50 ή 100
160	80	20	8	Όχι	50 ή 100
320	320	20	16	Όχι	50 ή 100

Πίνακας 3: Άλλοι όγκοι του Ordspono για προσθήκη στον σάκο έγχυσης για τροποποιήσεις της δόσης

Δόση του Ordspono (mg)	Ποσότητα του Ordspono ανά φιαλίδιο (mg)	Συγκέντρωση φιαλιδίου (mg/ml)	Συνολικός όγκος του Ordspono (ml)	Απαιτείται λευκωματίνη (ανθρώπινη)	Όγκος ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), σε σάκο έγχυσης (PO ή PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Όχι	50 ή 100
5	2	2	2,5	Όχι	50 ή 100
40	80	20	2	Όχι	50 ή 100

Για τις συνθήκες φύλαξης του αραιωμένου διαλύματος σε σάκους έγχυσης, βλ. την παράγραφο «Φύλαξη» παρακάτω.

Τρόπος χορήγησης

Το Ordspono προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση. Το Ordspono πρέπει να αραιώνεται με χρήση άσηπτης τεχνικής.

- Ο πρώτος κύκλος του Ordspono χορηγείται ως έγχυση διάρκειας 4 ωρών. Εάν το Ordspono είναι ανεκτό την Ημέρα 1 του Κύκλου 2, ο χρόνος έγχυσης μπορεί να μειωθεί σε 1 ώρα για όλες τις επόμενες δόσεις.
- Το Ordspono δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ενδοφλέβια έγχυση ή έγχυση εφόδου.
- Δείτε τον Πίνακα 1 για προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές και φαρμακευτικές αγωγές μετά τη θεραπεία.
- Για τις δόσεις που δεν είναι ανεκτές, ανατρέξτε στους Πίνακες 4, 5 και 6 για οδηγίες διαχείρισης.

Αφού το Ordspono αραιωθεί σύμφωνα με τις οδηγίες παραπάνω, χορηγήστε ως εξής:

- Συνδέστε τον προετοιμασμένο σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει το τελικό διάλυμα του Ordspono σε σωλήνωση για ενδοφλέβια χορήγηση που είναι κατασκευασμένη από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), PVC με επένδυση πολυαιθυλενίου (PE) ή πολυουρεθάνη (PU). Συνιστάται η χρήση φίλτρου πολυαιθεροσουλφόνης (PES) μεγέθους 0,2 micron ή 5 micron.

- Γεμίστε με Ordspono έως το άκρο της ενδοφλέβιας σωλήνωσης.
- Μην αναμιγνύετε το Ordspono με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και μη χορηγείτε ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.
- Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του Ordspono, εκπλύνετε τη γραμμή έγχυσης με επαρκή όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να διασφαλίσετε ότι έχει χορηγηθεί ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκου έγχυσης.

Φύλαξη

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο αρχικό εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Φύλαξη αραιωμένου διαλύματος

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης Ordspono ως εξής:

- σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C) για όλες τις δόσεις για έως και 24 ώρες.
- σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) για έως και 6 ώρες για τη δόση των 0,2 mg με λευκωματίνη (ανθρώπινη).
- σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) για έως και 12 ώρες για δόσεις των 0,5 mg ή μεγαλύτερες.

Απορρίψτε το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης εάν ο χρόνος φύλαξης υπερβαίνει αυτά τα όρια.

Απόρριψη

Η απελευθέρωση φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον πρέπει να ελαχιστοποιείται. Τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης και η απόρριψή τους μέσω οικιακών απορριμμάτων πρέπει να αποφεύγεται.

Πρέπει να τηρούνται αυστηρά τα ακόλουθα σημεία σχετικά με τη χρήση και την απόρριψη των συρίγγων και άλλων αιχμηρών αντικειμένων ιατρικής χρήσης:

- Οι βελόνες και οι σύριγγες δεν πρέπει ποτέ να επαναχρησιμοποιούνται.
- Τοποθετήστε όλες τις χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες σε έναν περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων (αναλώσιμος περιέκτης με προστασία από διατρήσεις).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.