

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ordspono 2 mg infusioonilahuse kontsentraat

Ordspono 80 mg infusioonilahuse kontsentraat

Ordspono 320 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ordspono 2 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks üheannuseline viaal sisaldab 2 mg odronekstamabi 1 ml-s kontsentratsiooniga 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks üheannuseline viaal sisaldab 80 mg odronekstamabi 4 ml-s kontsentratsiooniga 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks üheannuseline viaal sisaldab 320 mg odronekstamabi 16 ml-s kontsentratsiooniga 20 mg/ml.

Odronekstamab on rekombinantne inimese immunoglobuliini (Ig)G4-põhine bispetsiifiline antikeha, mis seondub CD20 ja CD3-ga. Odronekstamabi toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakkude suspensiooni kultuuris.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni veidi läbipaistmatu, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mille pH on 5,8 ja osmolaalsus kontsentratsiooniga 2 mg/ml (2 mg) vahemikus 276...414 mmol/kg ja kontsentratsiooniga 20 mg/ml (80 mg ja 320 mg) vahemikus 291...437 mmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ordspono monoteerapiana on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enam süsteemset ravi.

Ordspono monoteerapiana on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enam süsteemset ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ordspoonot tohib manustada ainult vähihaigete diagnoosimise ja ravimise kogemusega tervishoiutöötaja järelevalve all, kellel on juurdepääs asjakohasele meditsiinilisele abile tsütokiinide vabanemise sündroomiga (*cytokine release syndrome, CRS*) seotud raskete reaktsioonide raviks (vt lõik 4.4). Enne Ordspoono manustamist peab 1. tsükliks olema saadaval vähemalt üks totalsilizumabi annus CRS-i korral kasutamiseks. Totalsilizumabi lisaannus peab olema kättesaadav 8 tunni jooksul pärast eelmise totalsilizumabi annuse kasutamist.

Annustamine

Profülaktika, eel- ja järelravimid retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomiga (relapsed or refractory follicular lymphoma, r/r FL) või retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomiga (relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, r/r DLBCL) patsientide raviks

Ordspoono tuleb manustada hästi hüdreeritud patsientidele.

Iga annuse manustamiseks peab 1. ja 2. tsükli 1. ja 8. päeval manustama eelravimeid ning 1. tsükli 3., 10. ja 17. päeval ning 2. tsükli 2. päeval järelravimeid, nagu on kirjeldatud tabelis 1, et vähendada tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS) või infusiooniga seotud reaktsioonide (*infusion-related reactions, IRR*) riski (vt lõik 4.4). Eelravimite manustamist võib jätkata pärast 2. tsükli 8. päeva, kuni annus muutub talutavaks ilma CRS-i või IRR-i tekkimiseta. Lisaks soovitatakse profülaktikat infektsiooniriski (vt lõik 4.4), tuumori lüüsi sündroomi (TLS) ja kortikosteroididest põhjustatud seedetrakti kõrvaltoimete vähendamiseks.

Tabel 1. Eel- ja järelravimid r/r FL-i või r/r DLBCL-iga patsientidele

Ravitsükkel ja päev	Ravim	Annus	Manustamine vastavalt Ordspoono infusioonile
1. tsükkel: 1., 2., 8., 9., 15. ja 16. päev	Kortikosteroid	Deksametasoon 10 mg suukaudselt või samaväärne Jätta vahele 2., 9. ja 16. päeval, kui infusioone manustatakse järjestikustel päevadel.	12 kuni 24 tundi enne infusiooni
	Kortikosteroid	Deksametasoon 20 mg intravenoosselt	1 kuni 3 tundi enne infusiooni
	Antihistamiin	Difenhüdramiinvesinikkloriid 25 mg suukaudselt või intravenoosselt või samaväärne antihistamiin	30 kuni 60 minutit enne infusiooni
	Antipüreetikum	Paratsetamool 650 mg kuni 1000 mg suukaudselt	30 kuni 60 minutit enne infusiooni
1. tsükkel: 3., 10. ja 17. päev	Kortikosteroid	Deksametasoon 10 mg suukaudselt või samaväärne	24 tundi pärast infusiooni
2. tsükkel: 1. päev	Kortikosteroid	Deksametasoon 10 mg suukaudselt või samaväärne	12 kuni 24 tundi enne infusiooni
	Kortikosteroid	Deksametasoon 20 mg intravenoosselt	1 kuni 3 tundi enne infusiooni
	Antihistamiin	Difenhüdramiinvesinikkloriid 25 mg suukaudselt või	30 kuni 60 minutit enne infusiooni

		intravenoosselt või samaväärne antihistamiin	
	Antipüreetikum	Paratsetamool 650 mg kuni 1000 mg suukaudselt	30 kuni 60 minutit enne infusiooni
2. tsükkel: 2. päev	Kortikosteroid	Deksametasoon 10 mg suukaudselt või samaväärne	24 tundi pärast infusiooni
2. tsükkel: 8. päev	Kortikosteroid	Deksametasoon 10 mg* intravenoosselt	1 kuni 3 tundi enne infusiooni
	Antihistamiin	Difenhüdramiinvesinikkloriid 25 mg suukaudselt või intravenoosselt või samaväärne antihistamiin	30 kuni 60 minutit enne infusiooni
	Antipüreetikum	Paratsetamool 650 mg kuni 1000 mg suukaudselt	30 kuni 60 minutit enne infusiooni
*Kui tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS) või infusiooniga seotud reaktsioon (IRR) tekib 2. tsükli 1. päeva annusega, manustage järgmise annuse puhul 20 mg deksametasooni intravenoosselt, kuni annus muutub talutavaks ilma CRS-i või IRR-i tekkimiseta.			

Soovitatav annus

Ordspono soovitatav annus on toodud tabelis 2. 1. kuni 4. tsüklini on ravitsükli kestus 21 päeva. Iga annus tuleb manustada ainult siis, kui eelmine annus on talutav. Annuste puhul, mis ei ole talutavad, vt tabeleid 4, 5 ja 6.

Ordsponot tuleb manustada kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Tabel 2. Soovitatav annus

		r/r FL	r/r DLBCL	
Ravipäev		Ordspono annus		Infusiooni kestus
1. tsükkel^a (Astmeline annustamine)	1. päev	0,2 mg		Manustage Ordsponot 4-tunnise infusioonina.
	2. päev	0,5 mg		
	8. päev	2 mg		
	9. päev	2 mg		
	15. päev	10 mg		
	16. päev	10 mg		
2. kuni 4. tsükkel^a	1. päev	80 mg	160 mg	Manustage Ordsponot 4-tunnise infusioonina 2. tsükli 1. päeval. Kui see on talutav, võib kõikide järgnevate annuste puhul alates 2. tsükli 8. päevast infusiooniga vähendada 1 tunnini.
	8. päev	80 mg	160 mg	
	15. päev	80 mg	160 mg	
Säilitusravi (iga 2 nädala järel)	Alustage 1 nädal pärast 4. tsükli lõppu	160 mg	320 mg	Manustage Ordsponot 1-tunnise infusioonina iga kahe nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

		r/r FL	r/r DLBCL	
Säilitusravi (iga 4 nädala järel)	Kui patsiendil esineb 9 kuu jooksul täielik ravivastus, manustage Ordspono säilitusannust iga 4 nädala järel.	160 mg	320 mg	Manustage Ordspont 1-tunnise infusioonina iga 4 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.
r/r FL = retsiveerunud või refraktaarne follikulaarne lümfoom; r/r DLBCL = retsiveerunud või refraktaarne difuusne B-suurrakklümfoom ^a 1. kuni 4. tsüklini on ravitsükkel 21 päeva.				

Soovitused Ordsponoga ravi uuesti alustamiseks pärast annuse hilinemist r/r FL-i või r/r DLBCL-iga patsientidel

Tabelis 3 on toodud soovitused ravi uuesti alustamiseks pärast annuse hilinemist. Soovitusi ravi uuesti alustamiseks pärast annuse hilinemist CRS-i tõttu vt tabel 4 või pärast annuse hilinemist IRR-i või TLS-i tõttu vt tabel 6.

Tabel 3. Soovitused Ordsponoga ravi uuesti alustamiseks pärast annuse hilinemist

Tsükkel	Päev	Viimane manustatud annus	Aeg alates viimasest manustatud annusest	Tegevus järgmise annuse puhul
1	1	0,2 mg	Rohkem kui 3 päeva	Alustage uuesti annusest 0,2 mg (1. tsükli 1. päev)
	2	0,5 mg	Vähem kui 2 nädalat	Manustage järgmine plaaniline annus ^a
			2 nädalat või kauem	Alustage uuesti annusest 0,2 mg (1. tsükli 1. päev)
	8 ja 9	2 mg	Vähem kui 3 nädalat	Manustage järgmine plaaniline annus ^a
			3 kuni 4 nädalat	Manustage annus 2 mg (1. tsükli 9. päev), seejärel jätkake kavandatud raviplaaniga.
			Rohkem kui 4 nädalat	Alustage uuesti annusest 0,2 mg (1. tsükli 1. päev)
	15 ja 16	10 mg	Vähem kui 3 nädalat	Manustage järgmine plaaniline annus ^a
			3 kuni 5 nädalat	Manustage 10 mg (1. tsükli 16. päev) ja jätkake seejärel kavandatud raviplaaniga.
			Rohkem kui 5 nädalat	Alustage uuesti annusest 0,2 mg (1. tsükli 1. päev)
2 kuni 4	1, 8, 15	• r/r FL: 80 mg • r/r DLBCL: 160 mg	Vähem kui 7 nädalat	Manustage järgmine plaaniline annus ^a
			7 kuni 10 nädalat	Manustage annus 10 mg (1. tsükli 16. päev), seejärel jätkake kavandatud raviplaaniga.
			Rohkem kui 10 nädalat	Alustage uuesti annusest 0,2 mg (1. tsükli 1. päev)

Säilitusravi	Iga 2 nädala järel VÕI Iga 4 nädala järel pärast ravivastuse püsimist 9 kuu jooksul	- r/r FL: 160 mg - r/r DLBCL: 320 mg	Vähem kui 7 nädalat	Manustage järgmine plaaniline annus ^a
			7 kuni 10 nädalat	Manustage annus 10 mg (1. tsükli 16. päev), seejärel jätkake kavandatud raviplaaniga.
			Rohkem kui 10 nädalat	Alustage uuesti annusest 0,2 mg (1. tsükli 1. päev)

MÄRKUS: Manustage eel- ja järelravimeid vastavalt tabelile 1.
r/r FL = retsidiiveerunud või refraktaarne follikulaarne lümfoom; r/r DLBCL = retsidiiveerunud või refraktaarne difuusne B-suurrakklümfoom
^a Vastavalt tabelile 2 jätkake raviplaaniga ilma annuseid vahele jätmata.

Kõrvaltoimete ravi r/r FL-i või r/r DLBCL-iga patsientide ravis

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS) tuleb tuvastada kliinilise avaldumise põhjal (vt lõik 4.4). Tuleb hinnata ja ravida muid palaviku, hüpoksia ja hüpotensiooni põhjuseid. Kui kahtlustatakse CRS-i, tuleb peatada ravi Ordsponoga kuni CRS-i lahenemiseni. CRS-i tuleb ravida vastavalt tabelis 4 toodud soovitudele. CRS-i korral tuleb rakendada toetavat ravi, mis võib raske või eluohtliku CRS-i korral hõlmata intensiivravi.

Kui tekib 1., 2. või 3. astme CRS, tuleb enne Ordspono järgmist annust manustada eelravimeid ning patsiente sagedamini jälgida. Lisateavet eelravimite kohta vt tabel 1.

Tabel 4. Soovitud tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks

Tase ^a	Sümptomid	Tegevused
1. tase	Palavik $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$	- Peatage Ordspono infusioon. - Ravige vastavalt kehtivale ravijuhendile. Kõrge vanuse, kaasuvate haiguste, antipüreetikumidele allumatu palaviku korral kaaluge deksametasooni^b ja/või totsilizumabi^c manustamist. - Jätkake, kui CRS-i kliinilised sümptomid taanduvad.^d
2. tase	Palavik $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ koos: hüpotensiooniga, mis ei vaja vasopressoreid ja/või hüpoksiaga, mis vajab madala pealevooluga hapnikku ^c ninakanüüli kaudu või vabavooluna	- Peatage Ordspono infusioon ja manustage deksametasooni^b ja/või totsilizumabi^c. - Jätkake, kui CRS-i kliinilised sümptomid taanduvad.^d - Ordspono järgmise annuse manustamisel jälgige sagedamini ja kaaluge hospitaliseerimist. - Korduva 2. taseme CRS-i korral ravige nagu 3. taseme CRS-i.

Tase ^a	Sümptomid	Tegevused
3. tase	Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}$ koos: Hüpotensioon, mis vajab vasopressorit (vasopressiiniga või ilma) ja/või hüpoksia, mis vajab kõrge pealevooluga hapnikku ^e ninakanüüli, näomaski, reservuaarkotiga maski või Venturi maski kaudu	• Peatage Ordspiono infusioon, manustage deksametasooni^f ja/või totsilizumabi^c ning tagage toetav ravi, mis võib hõlmata intensiivravi. • CRS-i kliiniliste sümptomite taandumisel tuleb Ordspiono järgmine annus manustada vähemalt 5 päeva pärast eelmist annust järgmiselt: • Hospitaliseerige Ordspiono järgmise annuse manustamiseks. • 1. tsükli 1. päeval või 1. tsükli 2. päeval esineva CRS-i korral tuleb vastavalt korrata Ordspiono 0,2 mg või 0,5 mg annuseid. • 1. tsükli 8. päeval või hiljem esineva CRS-i korral vähendage annust 50%-ni viimasest manustatud annusest. • Kui uuesti ei teki, viige lõpule annuse astmeline suurendamine (kui see on kohaldatav) ja jätkake manustamist vastavalt tabelile 2. • Kui CRS tekib uuesti, ravige seda selles tabelis olevate juhiste järgi. Kui CRS on deksametasooni ja totsilizumabi suhtes refraktaarne: • kaaluge alternatiivset tsütokiinidevastast ravi ja/või alternatiivset immunosupressantravi.
4. tase	Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}$ koos: hüpotensiooniga, mis vajab mitut vasopressorit (välja arvatud vasopressiin) ja/või hüpoksiaga, mis vajab positiivse rõhuga hapniku manustamist (nt CPAP, BiPAP, intubatsioon ja mehaaniline ventilatsioon).	• Lõpetage jäädavalt ravi Ordspionoga. • Ravige CRS-i, manustades deksametasooni^f ja/või totsilizumabi^c ning tagades toetava ravi, mis võib hõlmata intensiivravi. Kui CRS on deksametasooni ja totsilizumabi suhtes refraktaarne: kaaluge alternatiivset tsütokiinidevastast ravi ja/või alternatiivset immunosupressantravi.
^a	Põhineb Ameerika siirdamise ja rakuravi ühingu (<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> , ASTCT) CRS-i liigitamise konsensusel (Lee et al., 2019).	
^b	Deksametasooni tuleb manustada 10...20 mg ööpäevas intravenoosselt (või samaväärselt).	
^c	Totsilizumab 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg annuse kohta), nagu on CRS raviks vajalik.	
^d	Kui annus hilineb, vt tabelist 3 teavet Ordspionoga ravi uuesti alustamise kohta pärast annuse hilinemisi.	
^e	Madala pealevooluga hapnik on määratletud hapnikuna, mida manustatakse <6 l/minutis; kõrge pealevooluga hapnik on määratletud hapnikuna, mida manustatakse ≥ 6 l/minutis.	
^f	Deksametasooni tuleb manustada 10...20 mg iga 6 tunni järel.	

Neurotoksilisus

Neurotoksilisuse (sh ICANS-i) esimese nähu ilmnemisel kaaluda neuroloogilist hindamist ning välistada muud neuroloogiliste sümptomite põhjused. Tagada toetav ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi.

Tabelis 5 on esitatud soovitused ICANS-i raviks. Tabel 6 sisaldab lisaks muudele kõrvaltoimetele soovitusi muu neurotoksilisuse raviks peale ICANS-i.

Tabel 5. Soovitused ICANS-i raviks

Aste^{a, b}	Avaldunud sümptomid^b	Tegevused
1. aste	ICE skoor ^c 7...9 või teadvuse hägustumine: ärkab spontaanselt	Katkestada Ordspono manustamine kuni ICANS-i möödumiseni.^d • Toetav ravi: ○ Jälgida neuroloogilisi sümptomeid. ○ Kaaluda kliinilise näidustuse korral neuroloogilise konsultatsiooni ja piltuuringu kasutamist. ○ Kaaluda krampihoogude profülaktikat sedatsiooni mittetekitavate krampihoogudevastaste ravimitega (nagu levitiratsetaam). • Kaaluda deksametasooni kasutamist. Samaaegse CRS-i korral ravida ka totalsilizumabiga.^e
2. aste	ICE skoor ^c 3...6 või teadvuse hägustumine: ärkab hääle peale	Katkestada Ordspono kasutamine kuni ICANS-i möödumiseni.^d • Toetav ravi nagu 1. astme korral. • 1 annus deksametasooni 10 mg intravenoosselt ja uuesti hinnata. Korrata iga 6 kuni 12 tunni järel vastavalt vajadusele kuni möödumiseni või taandumiseni ravieelsele tasemele. Samaaegse CRS-i korral ravida ka totalsilizumabiga.^e
3. aste	ICE skoor ^c 0...2 või teadvuse hägustumine; ärkab ainult taktilise stimuleerimise korral, või krampihood, kas: • fokaalne või generaliseerunud kliiniline krampihoog, mis kiiresti möödub, • mittekonvulsiiivsed krampihood elektroentsefalogrammil	Lõpetada ravi Ordsponoga alatiseks. • Toetav ravi nagu 1. astme korral. • Deksametasoon 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel või metüülprednisoloon 1 mg/kg intravenoosselt iga 12 tunni järel.^{f, g} Samaaegse CRS-i korral ravida ka totalsilizumabiga.^e

Aste ^{a, b}	Avaldunud sümptomid ^b	Tegevused
	(EEG), mis mööduvad sekkumiseta, või koljusisese rõhu (<i>intracranial pressure</i> , ICP) tõus: fokaalne/lokaalne ödeem neuroloogilisel piltuuringul	
4. aste	ICE skoor^c 0 või teadvuse hägustumine, kas: • patsient ei ole äratataav või vajab ärkamiseks tugevat või korduvat taktilist stimuleerimist või • stuupor või kooma, või krampihood, kas: • eluohtlik pikaajaline krampihoog (> 5 minutit) või • korduvad kliinilised või elektrilised krampihood ravieelse tasemeni naasmiseta nende vahel, või motoorsed leiud: • sügav fokaalne motoorne nõrkus, nagu hemiparees või paraparees, või koljusisese rõhu tõus / ajuturse nähtude/sümptomitega nagu: • difuusne ajuturse neuroloogilisel piltuuringul või • detserebraalne või dekortikaalne asend, või • kuuenda kraniaalnärvi halvatus või • papilliödeem või • Cushingi triaad	Lõpetada ravi Ordsponoga alatiseks. • Kaaluda ravi intensiivravi osakonnas kliinilise näidustuse korral, kaaluda hingamisteede kaitsmiseks mehaanilist ventileerimist. • Toetav ravi nagu 1. astme korral. • Suures annuses kortikosteroidid.^{f, g} • Koljusisese rõhu tõusu / ajuturse korral järgida koljusisese rõhu alandamiseks tavaravi meetmeid; kaaluda neurokirurgia alast konsulteerimist. Samaaegse CRS-i korral ravida ka tosilizumabiga.^e

Aste ^{a, b}	Avaldunud sümptomid ^b	Tegevused
^a	ICANS-i aste Ameerika Siirdamise ja Rakuravi Instituudi (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) kokkulepitud ICANS-i astmete põhjal.	
^b	ICANS-i aste määratakse kõige raskema nähu järgi (ICE skoor, teadvusetase, krambihood, motoorsed leiud, koljusisese rõhu tõus / ajuturse), millel ei ole muud põhjust.	
^c	Kui patsient on äratatav ja talle saab teha ICE hindamist, tuleb tal hinnata: orientatsiooni (aasta, kuu, linna, haigla teadmist = 4 punkti); nimetamist (nimetada 3 eset, nt osutada kellale, pliiatsile, nõobile = 3 punkti); käskluste järgimist (nt „näita mulle 2 sõrme“ või „sule silmad ja siruta keel välja“ = 1 punkt); ja tähelepanuvõimet (loendada 100-st kümne kaupa allapoole = 1 punkt). Kui patsient ei ole äratatav ja tal ei saa ICE hindamist teha (4. astme ICANS) = 0 punkti.	
^d	Teavet Ordspono manustamise taasalustamise kohta pärast annuse edasilükkamist vt tabel 3.	
^e	Totsilizumab 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte rohkem kui 800 mg/annus).	
^f	Kortikosteroidide kasutamisel CRS-i ja/või neurotoksilisuse raviks on soovitatav kasutada vastavalt kliinilisele näidustusele profülaktilist seenevastast ravi.	
^g	Näiteks metüülprednisoloon 1000 mg ööpäevas intravenoosselt 3 päeva jooksul, seejärel kiiresti annust vähendada.	

Muud kõrvaltoimed

Tabel 6. Annuse muutmine teiste kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskus	Ordspono annuse muutmine
Infusiooniga seotud reaktsioonid	2. tase	Katkestage ja ravige nõuetekohaselt. Jätkake 50% väiksema infusioonikiirusega ja suurendage seda vastavalt taluvusele.
	3. tase	Katkestage ja ravige vastavalt tavapärasele kliinilisele praktikale. Pärast sündmuse lahenemist oodake 24 tundi ja korrake annust (≥ 2 mg annuste puhul vähendage annust 50%).
	4. tase	Lõpetage jäädavalt.
Infektsioonid	1. kuni 4. aste	Aktiivse infektsiooniga patsientidel peatage ajutiselt Ordspono manustamine kuni infektsiooni taandumiseni. ^a 4. astme puhul kaaluge Ordsponoga ravi jäädavat lõpetamist. ^a
Neurotoksilisus, välja arvatud ICANS	2 ^b . ja 3. aste	Katkestada ravi Ordsponoga kuni neurotoksilisuse sümptomite paranemiseni 1. astmeni või ravieelse tasemeni. Anda toetavat ravi ja kaaluda neuroloogilist hindamist.
	4. aste	Lõpetada ravi Ordsponoga lõplikult.
Tuumori lüüsi sündroom	3. ja 4. aste	Katkestada Ordspono manustamine ja ravida vastavalt tavapärasele kliinilisele praktikale. Pärast täielikku lahenemist: • $\leq 0,5$ mg annuste puhul alustada uuesti annusest 0,2 mg (1. tsükli 1. päev). Kui seisund ei kordu, jätkata annustamisskeemiga vastavalt tabelile 2. • ≥ 2 mg annuste puhul jätkata annusega, mis on 50% väiksem viimasest manustatud annusest. Kui seisund ei kordu, jätkata

Kõrvaltoime	Raskus	Ordspono annuse muutmine
		annustamisskeemiga vastavalt tabelile 2 ilma annuseid vahele jätmata. Kui TLS tekib uuesti, ravida seda selles tabelis olevate juhiste järgi. Jätta järjestikuste annuste vahele vähemalt 2 päeva kuni 1. tsükli lõpuni.
Neutropeenia	Neutrofiilide absoluutarv alla $0,5 \times 10^9/l$	Peatage ajutiselt Ordspono manustamine, kuni neutrofiilide absoluutarv on $0,5 \times 10^9/l$ või suurem. ^a
Trombotsütopeenia	Trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$	Peatage ajutiselt Ordspono manustamine, kuni trombotsüütide arv on $50 \times 10^9/l$ või suurem. ^a
Muud kõrvaltoimed	Muu 3. astme kõrvaltoime	Peatage ajutiselt Ordspono manustamine kuni täieliku lahenemiseni, lahenemiseni 1. astmeni või algtasemeni, seejärel jätkake annustamist. ^a
	Muu 4. astme kõrvaltoime	Lõpetage jäädavalt. Patsiendid, kellel esinevad mööduvad 4. astme laboratoorsed kõrvalekalded, võivad raviga ^a jätkata kõrvaltoime lahenemisel 1. astme või algtasemeni.
Kõrvaltoimete raskusastet hinnati uuringus 1333 USA Riikliku Vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumite (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events NCI CTCAE) versiooni 4.03 järgi ja uuringus 1625 versiooni 5.0 järgi. ^a Annuse hilinemise korral vt tabelist 3 soovitusi Ordsponoga ravi uuesti alustamise kohta pärast annuse hilinemisi. ^b Enne Ordsponoga ravi katkestamise otsustamist tuleb võtta arvesse neurotoksilisuse tüüpi.		

Eripopulatsioonid

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole esitatud soovitusi annuse kohandamiseks (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei ole esitatud soovitusi annuse kohandamiseks (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole esitatud soovitusi annuse kohandamiseks. Ordsponot ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin >3 kuni $10 \times$ ULN ja mis tahes ASAT). Raske maksakahjustusega patsientidele ei saa anda annuse soovitusi (vt lõik 5.2).

Lapsed

Ordspono ohutus ja efektiivsus alla 18- aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ordspono on mõeldud ainult intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.

- Ordspono esimene tsükel manustatakse 4-tunnise infusioonina. Kui 2. tsükli 1. päeval on Ordspono talutav, võib kõikide järgnevate annuste infusiooniga vähendada 1 tunnini. Vt tabel 2.
- Ordsponot tuleb manustada intravenoosse infusioonina spetsiaalse infusiooniliini kaudu.
- Ordsponot ei tohi manustada intravenoosse süste või boolusena.
- Teavet eel- ja järelravimite kohta vt tabelist 1.
- Mittetalutavate annuste korral vt ravijuhiseid tabelitest 4, 5 ja 6.

Ordspoon tuleb lahjendada aseptilist tehnikat kasutades.

Ordspooni lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6. Kokkusobivaid voolikumaterjale on kirjeldatud ka lõigus 6.6. Soovitav on kasutada 0,2-mikronilist või 5-mikronilist polüetersulfoonist (PES) filtrit.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida. Kui lõigus 6.6 soovitatud juhtudel kasutatakse (inim)albumiini lahust, tuleb täieliku jälgitavuse tagamiseks selgelt märkida nimi ja partii number.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS) ja infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR)

Ordspoon võib põhjustada tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS), mis võib olla raske või eluohtlik (vt lõik 4.8).

CRS-i kliinilised nähud ja sümptomid olid muu hulgas palavik, hüpotensioon, hüpoksia, tahhükardia, külmavärinad, düspnoe ja peavalu. CRS-i juhtumid esinesid peamiselt 1. tsüklis. CRS-iga patsientidel on täheldatud maksaensüümide mööduvat tõusu. CRS-i jälgimise ja ravi juhised vt lõigud 4.2 ja 4.8.

CRS-i riski vähendamiseks tuleb ravi alustada vastavalt Ordspooni astmelise annustamise skeemile, manustada eelravimeid ja pärast Ordspooni manustamist jälgida patsiente võimaliku CRS-i suhtes. CRS-i riski vähendamiseks kehtestati astmelise annustamise skeem ja eelravimid ning seda tuleb järgida (vt lõik 4.2).

CRS-i jälgimine ja ravi

Patsiente tuleb jälgida seoses CRS-i nähtude ja sümptomite tekkimise võimalusega Ordspooni manustamise ajal ja selle järel, et neid saaks kohe ravida, ning juhendada, et nad pärast iga Ordspooni annuse manustamist astmelise annustamisskeemi järgi ja pärast esimest täisannust püsiks vähemalt 24 tundi kvalifitseeritud tervishoiuasutuse läheduses. Esimese CRS-i tunnuse tekkimisel tuleb patsiente kohe hinnata hospitaliseerimisvajaduse suhtes, ravida vastavalt tabelis 4 toodud juhistele ning tagada toetav ravi; peatage Ordspooni manustamine ajutiselt või jäädavalt olenevalt raskusastmest. Patsiente tuleb nõustada, et nad otsiksid kohest arstiabi igal hetkel, kui ilmnevad CRS-i tunnused või sümptomid.

Patsiente, kellel tekib CRS (või teised teadvust häirivad kõrvaltoimed), tuleb hinnata ja soovitada neil mitte autot juhtida ning hoiduda raskete või potentsiaalselt ohtlike masinate käsitlemisest kuni kõrvaltoimete lahenemiseni (vt lõik 4.7).

Mõned infusiooniga seotud reaktsioonide (IRR) ilmingud võivad olla kliiniliselt eristamatud CRS-i ilmingutest. IRR-i puhul aeglustage infusiooni kiirust või peatage Ordspooni manustamine ajutiselt või jäädavalt olenevalt reaktsiooni raskusastmest (vt lõik 4.2).

Tõsised infektsioonid

Ordspoon võib põhjustada tõsiseid või surmaga lõppevaid infektsioone (vt lõik 4.8).

Tõsiste infektsioonide jälgimine ja ravi

Patsiente tuleb enne ravi ja ravi ajal Ordspoonoga jälgida võimalike bakteriaalsete, seen- ja uute või reaktiveeruvate viirusinfektsioonide tekke suhtes ning ravida sobivalt. Ordspoonot ei tohi manustada aktiivse infektsiooni olemasolul. Ordspoono kasutamist tuleb ettevaatusega kaaluda patsientidel, kellel on anamneesis korduvad või kroonilised infektsioonid. Manustage vajadusel profülaktilisi antimikroobseid aineid.

Pneumocystis jirovecii pneumoonia (PJP) profülaktiline ravi on soovitatav kõigile patsientidele.

Profülaktilist ravi soovitatakse patsientidele, kellel on anamneesis herpesviiruse ja tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioonid. Positiivse B-hepatiidi pinnaantigeeni, B-hepatiidi tuumavastase antikeha ja/või mõõdetava viiruskoormusega patsientidele on soovitatav viirusvastane ravi. Vastavalt juhistele tuleb kaaluda intravenoosse immunoglobuliini (IVIG) manustamist.

Ravi ajal Ordspoonoga on teatatud febriilsest neutropeenias. Febriilse neutropeenias korral tuleb patsienti hinnata infektsiooni suhtes ja ravida kohalike ravijuhiste järgi antibiootikumide, vedelikravi ja muu toetava raviga.

Peatage ajutiselt Ordspoono manustamine või kaaluge Ordspoono manustamise jäädavat peatamist olenevalt raskusastmest (vt lõik 4.2).

Neurotoksilisus

Pärast ravi Ordspoonoga on täheldatud neurotoksilisust, nagu immuun-efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), afaasia ja entsefalopaatia, mis võivad olla rasked.

Neurotoksilisuse jälgimine ja ravi

Patsiente tuleb neurotoksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes jälgida ja hinnata ning tagada toetav ravi; lähtuvalt raskusastmest tuleb ravi Ordspoonoga katkestada või jäädavalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Patsientidele tuleb öelda, et nad otsiksid neurotoksilisuse nähtude või sümptomite tekkides arstiabi.

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Odronekstamabi saavatel patsientidel on teatatud tuumori lüüsi sündroomist (TLS) (vt lõik 4.8).

Tuumori lüüsi sündroomi risk on suurem patsientidel, kellel on suur kasvajakoomus, kiiresti kasvav tuumor või neerufunktsiooni häired. Suurema TLS-i riskiga patsiente tuleb enne odronekstamabi manustamist piisavalt hüdreerida ja manustada profülaktilisi antihüperurikeemilisi aineid (nt allopurinool või rasburikaas).

TLS-i jälgimine ja ravi

Patsiente tuleb jälgida TLS-i nähtude ja sümptomite suhtes, sealhulgas biokeemiliste analüüside abil, ning mis tahes hälbeid tuleb kohe ravida.

Pneumoniit / interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)

Odronekstamabi kasutataval patsientidel on esinenud pneumoniiti / interstitsiaalset kopsuhaigust, mis võib olla eluohtlik või surmaga lõppeda, ja seda tuleb arvesse võtta respiratoorsete sümptomite korral, kui neid põhjustav patogeen puudub.

Patsiendikaart

Patsiendikaardil on kirjas CRS-i ja neurotoksilisuse (sh ICANS-i) tavalised nähud ja sümptomid ning juhised selle kohta, millal patsient peab kiiresti arsti poole pöörduma. Väljakirjutaja peab patsiendiga arutama Ordspono raviga kaasnevaid riske. Patsientidele tuleb anda patsiendikaart ning juhendada neid seda alati kaasas kandma ja näitama seda kõigile tervishoiuteenuste osutajatele.

Immuniseerimine

Elusvaktsiine ja/või elus-nõrgestatud vaktsiine ei tohi manustada samaaegselt Ordsponoga. Hiljuti elusvaktsiine saanud patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Ordsponoga ravi alustamine põhjustab tsütokiinide mööduvat tõusu, mis võib pärssida CYP450 ensüümide aktiivsust. Suurim risk selleks on 1. tsükli ajal patsientidel, kes saavad samaaegselt CYP450 substraate, eriti neid, millel on kitsas terapeutiline indeks (nt varfariin, tsüklosporiin või teofülliin). Ordsponoga ravi alustamisel patsientidel, keda ravitakse kitsa terapeutilise indeksiga CYP450 substraatidega, tuleb kaaluda terapeutilist jälgimist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid

Rasestumisvõimelised naised peavad Ordsponoga ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Ordspono kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Odronekstamabiga ei ole läbi viidud loomade reproduktiiv- ega arengutoksilisuse uuringuid. Inimese immunoglobuliin G (IgG) läbib teadaolevalt platsentat; seetõttu on odronekstamabil võime emalt arenevale lootele üle kanduda. Toimemehhanismi põhjal võib odronekstamab põhjustada lootele kahju, sealhulgas B-rakulist lümfotsütopeeniat, kui seda manustatakse rasedale naisele (vt lõik 5.1). Ordspono ei ole soovitatav raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Puuduvad andmed odronekstamabi olemasolu kohta rinnapiimas, odronekstamabi mõju kohta rinnaga toidetavale imikule või piima tootmisele. On teada, et inimese IgG-d võivad erituda rinnapiima. Naistele tuleb soovitada Ordsponoga ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimast annust mitte imetada, kuna rinnaga toidetaval lapsel on võimalik risk tõsiste kõrvaltoimete tekkeks.

Fertiilsus

Puuduvad inimuuringute andmed odronekstamabi mõju kohta fertiilsusele. Loomkatsed ei näita kahjulikke toimeid meeste või naiste reproduktiivlunditele ega viljakusparameetritele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ordspono mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente, kellel tekib CRS (või teised teadvust häirivad kõrvaltoimed), tuleb hinnata ja soovitada neil mitte autot juhtida ning hoiduda raskete või potentsiaalselt ohtlike masinate käsitsemisest kuni kõrvaltoimete lahenemiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (54%), neutroopenia (41%), pürektsia (39%), aneemia (38%), trombotsütoopenia (27%), kõhulahtisus (24%) ja COVID-19 (22%).

Kõige sagedamad rasked (NCI CTCAE ≥ 3 . astme) kõrvaltoimed olid neutroopenia (34%), aneemia (19%), trombotsütoopenia (13%), lümfoopenia (12%), kopsupõletik (10%), leukopeenia (9%), COVID-19 (8%), hüpokaleemia (6%) ja hüperglükeemia (5%).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (14%), kopsupõletik (9%), COVID-19 (9%) ja pürektsia (6%).

Ordspooni infusiooni katkestamise sagedus kõrvaltoime tõttu oli 16%.

Kõrvaltoime tõttu ravi katkestamise sagedus oli 14%. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mille tõttu ravi katkestati, olid COVID-19 (2,4%), pneumoonia (1,3%), ja entsefalopaatia (0,8%).

Kõrvaltoimete tabel

Kui ei ole teisiti öeldud, põhinevad kõrvaltoimete esinemissagedused kõigi põhjustega kõrvaltoimete esinemissagedustel, mis on tuvastatud koondohutusena 372 patsiendiga populatsioonis, kes said odronekstamabi ainsa ravimina kahes avatud mitmekeskuselises uuringus (uuring 1333 ja uuring 1625), sealhulgas 153 patsienti r/r FL-iga ja 219 patsienti r/r DLBCL-iga. Odronekstamabi mediaanne ekspositsioon oli 20,4 nädalat (vahemik: 0,4 kuni 195,7 nädalat) (vt lõik 5.1).

Arendamisfaasis kasutati kahte erinevat astmelist skeemi. Astmelist skeemi muudeti tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS) riski leevendamiseks pärast seda, kui uuringusse kaasati 175 patsienti (74 r/r FL-iga ja 101 r/r DLBCL-iga). CRS-i ja infusiooniga seotud reaktsioonide (IRR) andmed on esitatud 197 patsiendil (79 r/r FL-iga ja 118 r/r DLBCL-iga patsiendil), kes said soovitatud astmelist annustamisskeemi.

Kõrvaltoimed on toodud allolevas tabelis 7 MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud sageduse vähenemise järjekorras organsüsteemi klasside ja eelisterminite kaupa.

Tabel 7. Kõrvaltoimed Ordspooniga ravitud patsientidel

Organsüsteemi klass eelistatud termin	Kõik astmed	3. või 4. aste
Infektsioonid ja infestatsioonid		
COVID-19 infektsioon ^a	Väga sage	Sage
Kopsupõletik ^b	Väga sage	Väga sage
Tsütomegaloviiruse infektsioon ^c	Väga sage	Sage
Ülemiste hingamisteede infektsioon ^d	Väga sage	Aeg-ajalt
Kuseteede infektsioon	Väga sage	Sage
Herpesviiruse infektsioon ^e	Väga sage	Sage

Hingamisteede infektsioon ^f	Sage	Sage
Seeninfektsioon ^g	Sage	Aeg-ajalt
Sinusiit	Sage	Aeg-ajalt
Sepsis ^h	Sage	Sage
Baktereemia	Sage	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Aneemia	Väga sage	Väga sage
Neutropeenია	Väga sage	Väga sage
Trombotsütopeenია	Väga sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Sage
Lümfopeenია	Väga sage	Väga sage
Febriilne neutropeenია	Sage	Sage
Immuunsüsteemi häired		
Tsütokiinide vabanemise sündroom ⁱ	Väga sage	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Hüpokaleemia	Väga sage	Sage
Vähenenud söögiisu	Väga sage	Aeg-ajalt
Hüperglükeemia	Väga sage	Sage
Hüponatreemia	Väga sage	Sage
Hüpfosfateemia	Väga sage	Sage
Hüpomagneseemia	Sage	Ei ole teatatud
Hüpoalbumineemia	Sage	Aeg-ajalt
Tuumori lüüsi sündroom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired		
Unetus	Väga sage	Aeg-ajalt
Vaimse seisundi muutused ^j	Sage	Sage
Närvisüsteemi häired		
Peavalu	Väga sage	Aeg-ajalt
Perifeerne neuropaatia	Sage	Aeg-ajalt
Afaasia ^k	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Neurotoksilisus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Immuun-efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom ^l	Aeg-ajalt	Ei ole teatatud
Südame häired		
Tahhükardia	Sage	Sage
Vaskulaarsed häired		
Hüpotensioon	Väga sage	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		

Kõha	Väga sage	Ei ole teatatud
Düspnoe	Väga sage	Aeg-ajalt
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Sage	Sage
Seedetrakti häired		
Kõhulahtisus	Väga sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Aeg-ajalt
Kõhuvalu ^m	Väga sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Ei ole teatatud
Oksendamine	Väga sage	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Lööve ⁿ	Väga sage	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Lihaste ja luustiku valu	Väga sage	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Püreksia	Väga sage	Sage
Väsimus ^o	Väga sage	Sage
Turse ^p	Väga sage	Sage
Uuringud		
Alaniini aminotransferaasi tõus	Väga sage	Sage
Aspartaadi aminotransferaasi tõus	Väga sage	Sage
Gamma-glutamültransferaasi tõus	Sage	Sage
Vere bilirubiinisalduse suurenemine	Sage	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		
Infusiooniga seotud reaktsioon ⁱ	Väga sage	Sage
Kõrvaltoimed hinnati uuringu 1333 puhul USA Riikliku Vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumite (NCI-CTCAE) versiooni 4.03 ja uuringu 1625 puhul versiooni 5.0 põhjal. CRS liigitati Ameerika siirdamise ja rakuravi ühingu (ASTCT) konsensuskriteeriumite alusel (Lee et al., 2019). ^a Hõlmab COVID-19 ja COVID-19 kopsupõletikku. ^b Hõlmab bakteriaalset, seen- ja viiruspneumooniat, sealhulgas CMV-d ja PJP-d. ^c Hõlmab CMV infektsioone, reaktivatsioone ja vireemiat. ^d Hõlmab nasofarüngiiti, ülemiste hingamisteede infektsioone ja ülemiste hingamisteede viirusinfektsioone. ^e Hõlmab herpesviirusinfektsiooni ja vöötohatist. ^f Hõlmab bakteriaalseid ja viirusinfektsioone. ^g Hõlmab süsteemseid, limaskesta ja naha seeninfektsioone. ^h Hõlmab bakteriaalset sepsist, pseudomonase põhjustatud sepsist, sepsist ja septilist šokki. ⁱ CRS-i ja IRR-i juhtumitest teatati uurija äranägemisel, lähtudes infusiooni algusest nende tekkimiseni kulunud ajast. Nende juhtumite andmed on esitatud patsientide kohta, keda raviti soovitatud astmelise annustamisskeemiga (N = 197). ^j Hõlmab vaimse seisundi muutusi, kognitiivseid häireid, entsefalopaatiat, unisust, segasusseisundit, tähelepanuhäireid ja desorientatsiooni. ^k Hõlmab afaasiat ja düsartriid.		

^l	Immuun-efektorrakkudega seotud entsefalopaatia (ICE) skoori määramine ei olnud süstemaatiline.
^m	Hõlmab kõhu distensiooni, ebamugavustunnet kõhus, kõhuvalu, alakõhuvalu ja ülakõhuvalu.
ⁿ	Hõlmab dermatiiti, erüteemi, makulopapuloosset löövet, sügelevat löövet ja toksilist nahalöövet.
^o	Hõlmab asteeniat, väsimust, halba enesetunnet ja letargiat.
^p	Hõlmab lokaalset turset, generaliseerunud turset ja kopsuturset.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

Soovitatud astmelise annustamisskeemiga ravitud r/r FL-iga patsientidel oli CRS-i määr 58%, sealhulgas 1. astme CRS (47%), 2. astme CRS (10%) ja 3. astme CRS (1,3%). Korduvat CRS-i esines 32% r/r FL-iga patsientidest. Soovitatud astmelise annustamisskeemiga ravitud r/r DLBCL-iga patsientidel oli CRS-i määr 52%, sealhulgas 1. astme CRS (35%), 2. astme CRS (16%) ja 3. astme CRS (0,8%). Korduvat CRS-i esines 20% r/r DLBCL-iga patsientidest.

Soovitatud astmelise annustamisskeemiga ravitud r/r FL-i või r/r DLBCL-iga (kombineeritud) patsientidest esines 24%-l CRS pärast 1. tsükli 1. või 2. päeva, 29%-l esines CRS pärast 1. tsükli 8. või 9. päeva ja 26%-l esines CRS pärast 1. tsükli 15. või 16. päeva. Alates 2. tsüklist esines 22%-l patsientidest CRS. Alates 3. tsüklist esines 4,6%-l patsientidest CRS. Ordspono jätkuva annustamisega vähenes CRS-i esinemissagedus ja raskusaste.

CRS-iga patsientidest esines 96%-l esimene CRS-i juhtum annuse astmelise suurendamise ajal või esimese 80 mg annuse r/r FL-i või 160 mg annuse r/r DLBCL-i korral; 3,7%-l esines esimene CRS-i juhtum pärast nende teist 80 mg annust r/r FL-i või 160 mg annust r/r DLBCL-i korral.

Mediaanaeg CRS-i tekkimiseni alates infusiooni lõpust oli 19,8 tundi (vahemik: -3,4 tundi kuni 9 päeva) kõikeide annuste puhul patsientide kombineeritud rühmas, keda raviti soovitatud astmelise annustamisskeemiga. Mediaanaeg CRS-i tekkimiseni alates infusiooni lõpust oli 1. tsükli 1. või 2. päeval 6 tundi (vahemik: -2,4 tundi kuni 4 päeva), 1. tsükli 8. või 9. päeval 22 tundi (vahemik: 3,7 tundi kuni 5 päeva) ja 1. tsükli 15. või 16. päeval 22 tundi (vahemik: -3,4 tundi kuni 9 päeva). Ajutine maksaensüümide aktiivsuse tõus (ALAT või ASAT > 3 × ULN) esines samaaegselt CRS-iga 6,5% CRS-iga patsientidest. Üks patsient (0,5%) lõpetas ravi CRS-i tõttu.

99% CRS-i juhtumitest lahenes ja CRS-i mediaankestus oli 2 päeva (vahemik: 1 kuni 10 päeva).

24% patsientidest, keda raviti soovitatud astmelise annustamisskeemiga, sai CRS-i raviks totsilizumabi, 26% sai kortikosteroide ja 13% sai nii totsilizumabi kui ka kortikosteroide.

CRS-i tõttu hospitaliseeriti 14% soovitatud astmelise annustamisskeemiga ravitud patsientidest ja hospitaliseerimise mediaankestus oli 2,0 päeva (vahemik: 1,0 kuni 9,0 päeva).

Tõsised infektsioonid

Ordsponot saanud 153 r/r FL-iga patsiendil esines tõsiseid infektsioone 44%-l, 3. astme infektsioone 27%-l ja 4. astme infektsioone 2,6%-l patsientidest. Infektsioone, mis lõppesid surmaga 90 päeva jooksul pärast viimast annust, esines 8%-l (13/153) patsientidest ja nendest infektsioonidest olid 62% (8/13) tingitud COVID-19 infektsioonist. Kõige sagedasemad 3. astme või kõrgemad tõsised infektsioonid olid COVID-19 (9%), kopsupõletik (8%), COVID-19 kopsupõletik (7%), tsütomegaloviiruse infektsioon (3,3%), kuseteede infektsioon (2,6%), sepsis (2,6%) ja tsütomegaloviiruse infektsiooni reaktivatsioon (2,0%).

Ordspono saanud 219 r/r DLBCL-iga patsiendil esines tõsiseid infektsioone 33%-l, 3. astme infektsioone 20%-l ja 4. astme infektsioone 0,9%-l patsientidest. Infektsioonid, mis lõppesid surmaga 90 päeva jooksul pärast viimast annust, esines 9%-l (19/219) patsientidest ja nendest infektsioonidest olid 42% (8/19) tingitud COVID-19 infektsioonist. Kõige sagedasemad 3. astme või kõrgemad tõsised infektsioonid olid kopsupõletik (10%), COVID-19 (6%), *Pneumocystis jirovecii* kopsupõletik (3,7%), sepsis (3,2%) ja COVID-19 kopsupõletik (2,7%).

Neurotoksilisus

ORDSPONOT saanud r/r FL-i või r/r DLBCL-iga 372 patsiendi seas kõige sagedamini avaldunud mis tahes raskusastme neurotoksilised toimed olid peavalu (13%), pearinglus (8%), ärevus (4,3%) segasusseisund (3,5%) ja entsefalopaatia (3%). 3. või 4. astme neuroloogilised kõrvaltoimed tekkisid 7%-l patsientidest. ICANS-i juhust (2. aste) teatati ühel patsiendil (0,3%).

Tuumori lüüsi sündroom

ORDSPONOT saanud r/r FL-i või r/r DLBCL-iga 372 patsiendi seas teatati TLS-ist 0,5%-l patsientidest (N = 2); mõlemad olid 3. astme juhud. TLS algas vastavalt 2. ja 7. päeval ning mõlemad juhud lahenesid 2 päeva jooksul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ordsponoga ravitavatel patsientidel on teatatud üleannustamisest annusega, mis ületab soovitatava annuse rohkem kui kaks korda. Mõnedel neist patsientidest tekkisid sümptomid, mis on kooskõlas Ordspono kasutamise teadaolevate riskidega (vt lõik 4.8). Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete tunnuste või sümptomite suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained; teised monoklonaalsed antikehad ja antikeharavimi konjugaadid, ATC-kood: ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Odronekstamab on inimese IgG4-põhine bispetsiifiline antikeha, mis seondub normaalsete ja maliigsete B- rakkude pinnaantigeeniga CD20 ning T-raku retseptorkompleksiga seotud antigeeniga CD3. Odronekstamabi samaaegne seondumine mõlemaga põhjustab T- raku ja CD20-ekspresseeriva raku vahel sünapsi moodustumist, mille tulemuseks on T-rakkude aktivatsioon ja polükloonaalse tsütotoksilise T-rakulise vastuse tekitamine, mille tagajärjel toimub sihtmärkrakkude, sh maliigsete B- rakkude, ümbersuunatud lüüsimine.

Farmakodünaamilised toimed

Ringlevate B-rakkude arv

Pärast odronekstamabi soovitatud annuste manustamist vähenes ringlevate B-rakkude mediaanarv määratu tasemeni (<1 rakk/mikroliiter) 4. nädalaks (2. tsükli 1. päev, pärast esimest 80 mg annust r/r FL-i või 160 mg annust r/r DLBCL -i korral) patsientidel, kellel oli ravieelselt tuvastatav arv B-rakke. B-rakkude vaegus püsis, kui patsiendid jätkasid ravi.

Tsütokiinide kontsentratsioon

Mõõdeti tsütokiinide (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α ja IFN- γ) kontsentratsioone seerumis. Ringlevate tsütokiinide taseme mööduvat tõusu täheldati annustega 0,2 mg ja kõrgem. Pärast odronekstamabi soovitatud astmelise annustamisskeemi manustamist täheldati süsteemsete tsütokiinide kontsentratsioonide suurimat tõusu 24 tunni jooksul pärast igat intravenoosset infusiooni 1. tsükli, mida tavaliselt täheldati esimese kahe nädala jooksul. Tõusnud tsütokiinide kontsentratsioonid taastusid üldiselt ravieelsele tasemele enne järgmist infusiooni astmelise annustamisskeemi ajal (1. tsükkel). Järgnevate annuste järel täheldati piiratud tsütokiinide vabanemist.

Immunogeensus

Uuringutes 1625 ja 1333 tuvastati ravi ajal 1,5% (6/400) patsientidest odronekstamabi-vastaseid antikehi (ADA). Neutraliseerivaid antikehi ei täheldatud. Puuduvad tõendid ADA mõju kohta farmakokineetikale või ohutusele, kuid andmeid on endiselt piiratud hulgal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ägenenud või refraktaarne follikulaarne lümfoom (r/r FL)

Ordspono efektiivsust hinnati 128 r/r FL-iga patsiendil (vastavalt WHO 2017. aasta klassifikatsioonile) avatud, mitmekeskuselises, randomiseerimata, mitme kohordiga uuringus: uuring 1625. Uuring hõlmas histoloogiliselt kinnitatud 1. kuni 3a. astme follikulaarse lümfoomiga täiskasvanud patsiente, kelle haigus ägenes või muutus refraktaarseks pärast vähemalt 2 eelnevat süsteemset ravi, sealhulgas ravi CD20-vastase antikeha ja alküüliva ainega. See uuring hõlmas patsiente, kellel oli piisav luuüdi ja elundite funktsioon. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli kesknärvisüsteemi (KNS) haigus või varasem allogeenne tüvirakkude siirdamine.

Pärast 1. tsükli astmelist annustamist raviti patsiente Ordspono annusega 80 mg nädalas kuni 4. tsükli lõpuni, millele järgnes annus 160 mg iga 2 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Patsiendid, kes säilitasid täieliku ravivastuse (*complete response*, CR) 9 kuu jooksul, viidi säilitusannuselt 160 mg iga 2 nädala järel üle annusele 160 mg iga 4 nädala järel.

Uuringusse 1625 kaasatud 128 r/r FL-iga patsiendi hulgas oli mediaanvanus 61 aastat (vahemik: 22 kuni 84), 38% olid 65-aastased või vanemad, 53% olid mehed, 62% olid valgest rassist, 27% olid asiaadid, 51% oli üldseisund Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*, ECOG PS) järgi skooriga 0 ja 48% ECOG PS skooriga 1. Varasemate ravikuuride mediaanarv oli 3 (vahemik: 2 kuni 13), 72% patsientidest oli haigus, mis oli viimase raviliini suhtes refraktaarne, 74% olid varasemas raviliinis CD20-vastase antikeha suhtes refraktaarsed ja 42% olid mis tahes raviliinis topeltrefraktaarsed (CD20-vastase antikeha ja alküülivate ainete suhtes). 14% patsientidest oli eelnevalt saanud PI3K inhibiitorit, 13% oli eelnevalt saanud lenalidomiidi kombinatsioonis rituksimabiga, 26%-l oli follikulaarse lümfoomi rahvusvahelise prognostilise indeksi (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*, FLIPI) skoor 2 (vahepealne) ja 58%-l oli FLIPI skoor 3 kuni 5 (kõrge), 14%-l oli suure kasvujamassiga haigus, 49%-l esines haiguse progresseerumine 24 kuu jooksul (POD24) ja 30%-l esines eelnev hematopoeetiline tüvirakkude siirdamine (*hematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

Efektiivsus määrati objektiivse ravivastuse määra (*objective response rate*, ORR) esmase efektiivsuse tulemusnäitaja ja ravivastuse kestuse teise tulemusnäitaja (*duration of response*, DOR) põhjal, mida hindas sõltumatu keskne hindamiskomitee (*independent central review committee*, IRC) 2014. aasta Lugano kriteeriumite alusel (vt tabel 8).

Tabel 8. Efektiivsuse tulemused r/r FL-iga patsientidel uuringus 1625

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Ordspono (N = 128)
Objektiivse ravivastuse määr % (n) (95% CI)	80% (103) (73, 87)
Täieliku ravivastuse (CR) määr, % (n) (95% CI)	73% (94) (65, 81)
Osalise ravivastuse (PR) määr, % (n) (95% CI)	7% (9) (3,3, 13)
Ravivastuse kestus (DOR)^a	N = 103
Sündmusega patsiendid, % (n)	42% (43)
Mediaan, kuudes (95% CI)	23 (18, NE)
Täieliku ravivastuse kestus (DOCR)^b	N = 94
Sündmusega patsiendid, % (n)	38% (36)
Mediaan, kuudes (95% CI)	25 (20, NE)
CI = usaldusintervall (<i>confidence interval</i>); K-M = Kaplan-Meier; NE = pole hinnatav (<i>not estimable</i>).	
^a DOR on määratletud kui aeg dokumenteeritud osalise vastuse (<i>partial response</i> , PR) või täieliku vastuse (CR) esmasest tekkest kuni patsiendil sündmuse esinemiseni (dokumenteeringut haiguse progresseerumine või surm mis tahes põhjusel, olenevalt sellest, kumb toimub varem).	
^b DOCR on määratletud kui aeg dokumenteeritud täieliku vastuse (CR) esmasest tekkest kuni sündmuse esinemiseni (dokumenteeringut haiguse progresseerumine või surm mis tahes põhjusel, olenevalt sellest, kumb toimub varem) patsiendil.	

Esimene ravivastuse hindamine toimus 12. nädalal. Mediaanaeg esimese ravivastuse tekkeni oli 2,7 kuud (vahemik: 1,8 kuni 7,9 kuud) ja mediaanaeg esimese täieliku ravivastuse tekkeni oli 2,7 kuud (vahemik: 2,3 kuni 7,9 kuud).

Mediaanne DOR-i järelkontrolli aeg oli 17,6 kuud (95% CI: 14,8, 29 kuud).

Ägenenud või refraktaarne difuusne B-suurrakkliimfoom (r/r DLBCL)

Ordspono efektiivsust hinnati 187 r/r DLBCL-iga patsiendil (2017. aasta WHO klassifikatsiooni põhjal) kahes avatud, mitmekeskuselises, randomiseerimata, mitme kohordiga uuringus: uuring 1625 (n = 127) ja uuring 1333 (n = 60). Mõlemad uuringud hõlmasid täiskasvanud patsiente, kellel oli r/r DLBCL pärast vähemalt 2 eelnevat süsteemset ravi, sealhulgas CD20-vastast antikeha ja alküülvat ainet. Uuringusse 1333 kaasati patsiendid, kelle haigus progresseerus pärast CAR-T-ravi. Mõlemasse uuringusse kaasati patsiendid, kellel luuüdi ja elundite funktsioon oli piisav. Mõlemad uuringud välistasid patsiendid, kellel oli kesknärvisüsteemi (KNS) haaratus või varasem allogeenne tüvirakkude siirdamine.

Pärast 1. tsükli astmelist annustamist raviti patsiente Ordspono annusega 160 mg nädalas kuni 4. tsükli lõpuni, millele järgnes annus 320 mg iga 2 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Patsiendid, kes säilitasid täieliku ravivastuse 9 kuu jooksul, viidi annuselt 320 mg iga 2 nädala järel üle annusele 320 mg iga 4 nädala järel.

Uuring 1625: r/r DLBCL ilma varasema CAR-T ravita

Uuringus 1625 oli 127 r/r DLBCL patsiendi mediaanvanus 67 aastat (vahemik: 24 kuni 88), 57% olid 65-aastased või vanemad, 60% olid mehed, 48% olid valgest rassist, 42% olid asiaadid, 32% ECOG PS skoor oli 0 ja 68% ECOG PS skoor oli 1. Varasemate ravikuuride mediaanarv oli 2 (vahemik: 2 kuni 8). Diagnoos oli *de novo* DLBCL 76%-l, DLBCL teke indolentsest lümfoomist 19%-l ja Richteri transformatsioon 6%-l. Nendest patsientidest 87%-l oli haigus refraktaarne viimase raviliini suhtes, 55%-l oli esmane refraktaarne haigus, 91%-l oli teisiti täpsustamata DLBCL, 9%-l oli kõrge astme B-rakuline lümfoom kahe- või kolmekordse geenimutatsiooniga (MYC koos BCL2 ja/või BCL6 mutatsiooniga), 56%-l oli rahvusvaheline prognostiline indeks (*International Prognostic Index*, IPI) 3 (kõrge-keskmine) kuni 5 (kõrge), 44%-l oli aktiveerunud B-raku laadne (*activated B-cell-like*, ABC) DLBCL / mittegerminaalse tuuma B-raku laadne (non-germinal centre B-cell-like, none-GCB) DLBCL, 78% olid varasemas raviliinis CD20-vastase antikeha suhtes refraktaarsed, 65% olid topeltrefraktaarsed (CD20-vastase antikeha ja alküülvate ainete suhtes) mis tahes raviliinis, ja 17%-l oli eelnev HSCT.

Efektiivsus määrati objektiivse ravivastuse määra (ORR) esmase efektiivsuse tulemusnäitaja ja ravivastuse kestuse teisese tulemusnäitaja (DOR) põhjal, mida hindas sõltumatu keskne hindamiskomitee (IRC) 2014. aasta Lugano kriteeriumite alusel (vt tabel 9).

Tabel 9. Efektiivsuse tulemused r/r DLBCL-iga patsientidel uuringus 1625

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Ordspoon (N = 127)
Objektiivse ravivastuse määr (ORR), % (n) (95% CI)	52% (66) (43, 61)
Täieliku ravivastuse (CR) määr, % (n) (95% CI)	31% (40) (24, 40)
Osalise ravivastuse (PR) määr, % (n) (95% CI)	20% (26) (14, 29)
Ravivastuse kestus (DOR)^a	N = 66
Sündmusega patsiendid, % (n)	61% (40)
Mediaan, kuudes (95% CI)	11 (5, 25)
Täieliku ravivastuse kestus (DOCR)^b	N = 40
Sündmusega patsiendid, % (n)	50% (20)
Mediaan, kuudes (95% CI)	18 (10, NE)
CI = usaldusintervall; K-M = Kaplan-Meier; NE = pole hinnatav.	
^a DOR on määratletud kui aeg dokumenteeritud osalise vastuse (PR) või täieliku vastuse (CR) esmasest tekkest kuni patsiendil sündmuse esinemiseni (dokumenteeritud haiguse progresseerumine või surm mis tahes põhjusel, olenevalt sellest, kumb toimub varem).	
^b DOCR on määratletud kui aeg dokumenteeritud täieliku vastuse (CR) esmasest tekkest kuni patsiendil sündmuse esinemiseni (dokumenteeritud haiguse progresseerumine või surm mis tahes põhjusel, olenevalt sellest, kumb toimub varem).	

Esimene ravivastuse hindamine toimus 12. nädalal. Mediaanaeg esimese ravivastuse tekkeni oli 2,6 kuud (vahemik: 0,8 kuni 6,4 kuud) ja mediaanaeg esimese täieliku ravivastuse tekkeni oli 2,6 kuud (vahemik: 1,4 kuni 8,1 kuud).

DOR-i mediaanne järelkontrolli aeg oli 30 kuud (95% CI: 14,7; 32,2 kuud).

Uuring 1333: r/r DLBCL pärast CAR-T ravi

Uuringus 1333 oli 60 r/r DLBCL-iga patsienti, kellel esines haiguse ägenemine või kes olid CAR-T-ravi suhtes refraktaarsed, mediaanvanus oli 63 aastat (vahemik: 27 kuni 82), 45% olid 65-aastased või vanemad, 65% olid mehed, 77% olid valgest rassist, 3,3% olid mustanahalised, 8% olid asiaadid, 23% ECOG PS skoor oli 0 ja 77% ECOG PS skoor oli 1. Varasemate süsteemsete ravikuuride mediaanarv oli 3 (vahemik: 2 kuni 9) ja 72% olid CAR-T suhtes refraktaarsed mis tahes raviliini puhul.

Efektiivsus määrati kindlaks objektiivse ravivastuse määra (ORR) esmase efektiivsuse tulemusnäitaja ja ravivastuse kestuse teisese tulemusnäitaja (DOR) põhjal, mida hindas sõltumatu keskne hindamiskomitee (IRC) 2014. aasta Lugano kriteeriumite alusel (vt tabel 10).

Tabel 10. Efektiivsuse tulemused r/r DLBCL-iga patsientidel uuringus 1333

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Ordspono (N = 60)
Objektiivse ravivastuse määr (ORR), % (n) (95% CI)	48% (29) (35, 62)
Täielik ravivastus (CR), % (n) (95% CI)	32% (19) (20, 45)
Osaline ravivastus (PR), % (n) (95% CI)	17% (10) (8, 29)
Ravivastuse kestus (DOR)^a	N = 29
Sündmusega patsiendid, % (n)	38% (11)
Mediaan, kuudes (95% CI)	15 (3, NE)
CI = usaldusintervall; K-M = Kaplan-Meier; NE = pole hinnatav.	
^a DOR on määratletud kui aeg dokumenteeritud osalise vastuse (PR) või täieliku vastuse (CR) esmasest tekkest kuni patsiendil sündmuse esinemiseni (dokumenteeritud haiguse progresseerumine või surm mis tahes põhjusel, olenevalt sellest, kumb toimub varem).	

DOR-i mediaanne järelkontrolli aeg oli 15 kuud (95% CI: 4,3, 16,3 kuud).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Ordspnoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta küpsete B-rakkude pahaloomuliste kasvajate ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Odronekstamabi farmakokineetikat iseloomustati B-rakulise mitte-Hodgini lümfoomiga (*B-cell non-Hodgkin lymphoma*, B-NHL) patsientidel pärast intravenoosset infusiooni annusevahemikus 0,03 mg...320 mg. Astmelise annustamise perioodil on odronekstamabi jaotumine kontsentratsioonist ja ajast sõltuv. Kuna annused suurenevad ravi jätkamisel ≥ 80 mg-ni, muutub odronekstamabi farmakokineetiline profiil tasakaalukontsentratsioonil lineaarseks ja annusest sõltuvaks.

Ekspositsiooniparameetrid olid ≥ 80 mg annuste juures ligikaudu annusest sõltuvad (vt tabel 11). Farmakokineetika oli sarnane hinnatud B-NHL-iga patsientide populatsioonides.

Tabel 11. Odronekstamabi soovitatava annuse eeldatavad ekspositsiooniparameetrid

	$C_{\max}$ (mg/l) ^a	$C_{\text{läbiv}}$ (mg/l) ^a	AUC τ (mg*ööpäevas/l) ^{a,b}
Follikulaarne lümfoom			
80 mg nädalas (12. nädal, 4. tsükel, 15. päev)	44,7 (18,4; 71,4)	28,8 (8,55; 47,9)	238 (88,1; 389)
160 mg iga 2 nädala järel (tasakaaluolek, 24. kuni 26. nädal)	67,9 (29,8; 105)	32,6 (6,95; 55,6)	600 (216; 954)
Difuusne B-suurrakklümfoom			
160 mg nädalas (12. nädal, 4. tsükel, 15. päev)	98,2 (49,2; 151)	66,9 (27,6; 103)	544 (254; 825)
320 mg iga 2 nädala järel (tasakaaluolek, 24. kuni 26. nädal)	147 (82,2; 223)	77,9 (35,2; 126)	1380 (672; 2090)
^a Väärtused on mediaanväärtused ning 5. ja 95. protsentiil 507 B-NHL-iga osalejaga simulatsioonist.			
^b AUC τ täpsustatud annustamisintervalli jaoks.			

Jaotumine

Odronekstamabi jaotusruumala hinnanguline geomeetriline keskmine (CV%) tasakaalukontsentratsioonil (V_{dss}) on 9,34 l (CV% 48,5).

Biotransformatsioon

Odronekstamab metaboliseeritakse eeldatavasti väikesteks peptiidideks kataboolsete radade kaudu.

Eritumine

Odronekstamabi eritumist vahendavad kaks paralleelset protsessi: lineaarne, mitteküllastuv kataboolne protsess ja mittelineaarne, küllastuv sihtmärk-vahendatud rada, milles väiksemate annuste korral on kliirens suurem.

Pärast viimase 160 mg annuse manustamist iga 2 nädala järel tasakaalukontsentratsioonil oli madalama kvantifitseerimispiiri (*lower limit of quantification*, LLOQ, 0,00313 mg/L) saavutamiseni kulunud aeg 19 nädalat ja mediaansest $C_{\max}$ -ist 1%-ni jõudmiseks kulunud aeg 160 mg annusega iga 2 nädala järel oli 12 nädalat.

Pärast viimase 320 mg annuse manustamist iga 2 nädala järel tasakaalukontsentratsioonil oli LLOQ (0,00313 mg/l) saavutamiseni kulunud aeg 24 nädalat ja mediaansest $C_{\max}$ -ist 1%-ni jõudmiseks kulunud aeg 320 mg annusega iga 2 nädala järel oli 16 nädalat.

Eripopulatsioonid

Odronekstamabi ekspositsioonis ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi vanuse (22 kuni 89 aastat; N = 507), soo, rassi [valged (N = 316), asiaadid (N = 129) või mustad (N = 7)], kehakaalu, neerukahjustuse või kerge kuni mõõduka maksakahjustuse põhjal.

Neerukahjustusega patsiendid

Odronekstamabi populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et kreatiniini kliirens (CrCL) ei mõjuta odronekstamabi farmakokineetikat. Normaalse neerufunktsiooniga ja kerge (N = 178; CrCL ≥ 60 kuni < 90 ml/min), mõõduka (N = 110; CrCL ≥ 30 kuni < 60 ml/min) ja raske (N = 4; CrCL ≥ 15 kuni < 30 ml/min) neerukahjustusega patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi odronekstamabi ekspositsioonis.

Maksakahjustusega patsiendid

Normaalse maksafunktsiooniga ja kerge (N = 78; üldbilirubiin $> \text{ULN}$ kuni $1,5 \times \text{ULN}$ või ASAT $> \text{ULN}$) ja mõõduka (N = 5; üldbilirubiin $> 1,5$ kuni $3 \times \text{ULN}$ ja mis tahes ASAT) maksakahjustusega patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi odronekstamabi ekspositsioonis. Raske (üldbilirubiin > 3 kuni $10 \times \text{ULN}$ ja mis tahes ASAT) maksakahjustuse mõju odronekstamabi farmakokineetikale ei ole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Odronekstamabiga ei ole läbi viidud kantserogeensuse ega genotoksilisuse uuringuid.

Odronekstamabi võimalike mõjude hindamiseks fertiilsusele ei ole läbi viidud spetsiifilisi uuringuid. 16-nädalases korduvate annuste toksikoloogia uuringus jaava makaakidel ei täheldatud kõrvaltoimeid meeste ega naiste reproduktiivorganitele, sperma analüüsile ega menstruaaltsüklile.

Odronekstamabiga ei ole läbi viidud arengutoksilisuse uuringuid loomadel. Toimemehhanismi põhjal võib odronekstamab põhjustada lootel B-rakulist lümfotsütopeeniat, mis võib olla lootele kahjulik, ja mõõduvat CRS-i, mis võib olla kahjulik raseduse säilitamisele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat
Sahharoos
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Lahjendatud lahus

Lahjendatud Ordspono infusioonilahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud järgmiselt:

- külmkapis ($2^{\circ}\text{C} \dots 8^{\circ}\text{C}$) kõigi annuste puhul kuni 24 tundi.

- toatemperatuuril (20°C...25°C) kuni 6 tundi 0,2 mg annuse puhul koos (inimese) albumiiniga.
- toatemperatuuril (20°C...25°C) kuni 12 tundi 0,5 mg või suurema annuse puhul.

Kui säilitamise aeg ületab neid piire, visake lahjendatud infusioonilahus ära.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2 mg infusioonilahuse kontsentraat

1 ml infusioonilahuse kontsentraati turustatakse 2 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalis, millel on kattega hall klorobutüülist punnkork ja alumiiniumist kattekork koos tumesinise eemaldatava nupuga ning mis sisaldab 2 mg odronekstamabi.

Pakendis on üks viaal.

80 mg infusioonilahuse kontsentraat

4 ml infusioonilahuse kontsentraati turustatakse 10 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalis, millel on kattega hall klorobutüülist punnkork ja alumiiniumist kattekork koos helerohelise eemaldatava nupuga ning mis sisaldab 80 mg odronekstamabi.

Pakendis on üks viaal.

320 mg infusioonilahuse kontsentraat

16 ml infusioonilahuse kontsentraati turustatakse 20 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalis, millel on kattega hall klorobutüülist punnkork ja alumiiniumist kattekork koos valge eemaldatava nupuga ning mis sisaldab 320 mg odronekstamabi.

Pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised ettevaatusabinõud

Kogu selle ravimi käsitlemise ajal tuleb järgida nõuetekohast aseptilist tehnikat. Ordspono ei sisalda säilitusaineid ja on ette nähtud ainult ühekordse annuse manustamiseks. Hävitage viaali jäänud kasutamata lahus. Mitte raputada.

Juhised lahjendamiseks

Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes. Ordspoon on selge kuni kergelt läbipaistmatu, värvitu kuni kahvatukollane lahust. Hävitage viaal, kui lahust on hägune, värvi muutnud või sisaldab tahkeid osakesi.

0,2 mg annuse ettevalmistamine

- Valmistage ette albumiini (inimese) süstelahust 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidis 100 ml intravenoosses kottis [polüvinüülkloriid (PVC) või polüolefiin (PO)] vastavalt alltoodud tabelile 12.
 - **MÄRKUS:** Albumiin (inimese) on vajalik ainult 0,2 mg annuse manustamiseks, et vältida odronekstamabi adsorptsiooni intravenoossele filtrile. Albumiini (inimese) kasutamisel vt jaotist „Jälgitavus” lõigus 4.4.
- Albumiini (inimese) lõplik kontsentratsioon peaks olema 0,04%.

Tabel 12. 0,2 mg annuse jaoks vajalike albumiini (inimese) kontsentratsioonide ja mahtude näited

Albumiini (inimese) kontsentratsioon ^a	Albumiini (inimese) maht 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele lisamiseks, infusioonikott
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
^a Albumiin (inimese): kasutage kohapeal saadaolevat kontsentratsiooni. Näited hõlmavad muu hulgas järgmisi tugevusi: 5%, 20% või 25%.	

- Segage albumiini (inimese) ja naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust ettevaatlikult pöörates. Mitte raputada.
- Võtke üks viaal 2 mg Ordspooniga.
- Tõmmake 0,1 ml 2 mg Ordspoonot viaalist 1 ml süstlaga ja lisage ettevalmistatud 100 ml intravenoossesse kotti.
- Segage lahjendatud lahust õrnalt pöörates. Mitte raputada.

0,5 mg annuse ettevalmistamine

- Võtke 50 ml intravenoosne kott (PVC või PO), mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust.
- Võtke üks viaal 2 mg Ordspooniga.
- Tõmmake 0,25 ml 2 mg Ordspoonot viaalist 1 ml süstlaga ja lisage 50 ml intravenoossesse kotti.
- Segage lahjendatud lahust õrnalt pöörates. Mitte raputada.

1 mg või suurema annuse ettevalmistamine

- Võtke 50 või 100 ml intravenoosne kott (PVC või PO), mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
- Võtke vajalik arv viaale ja tõmmake välja sobiv kogus Ordspoonot.
 - Kavandatud annuse spetsiifilist mahtu vt tabelist 13.
 - Annuse muutmise spetsiifilist mahtu vt tabelist 14 (vt lõik 4.2).
- Lisage intravenoossesse kotti sobiv kogus Ordspoonot.
- Segage lahjendatud lahust õrnalt pöörates. Mitte raputada.

Manustamiseelne lahjendamine: kokkuvõtlikud tabelid

Tabel 13. Ordspono mahud infusioonikotile lisamiseks (tavaannused)

Ordspono annus (mg)	Ordspono kogus viaali kohta (mg)	Viaali kontsentratsioon (mg/ml)	Ordspono kogumaht annuse valmistamiseks (ml)	albumiini (inimese) vajalikkus	Naatrium-kloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, infusioonikoti (PO või PVC) maht (ml)
0,2	2	2	0,1	Jah	100
0,5	2	2	0,25	Ei	50
2	2	2	1	Ei	50 või 100
10	2	2	5	Ei	50 või 100
80	80	20	4	Ei	50 või 100
160	80	20	8	Ei	50 või 100
320	320	20	16	Ei	50 või 100

Tabel 14. Muud Ordspono mahud infusioonikotile lisamiseks annuse muutmiseks

Ordspono annus (mg)	Ordspono kogus viaali kohta (mg)	Viaali kontsentratsioon (mg/ml)	Ordspono kogumaht (ml)	albumiini (inimese) vajalikkus	Naatrium-kloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, infusioonikoti (PO või PVC) maht (ml)
1	2	2	0,5	Ei	50 või 100
5	2	2	2,5	Ei	50 või 100
40	80	20	2	Ei	50 või 100

Lahjendatud lahuse säilitamistingimusi infusioonikottides vt lõik 6.3.

Manustamisviis

Ordspono on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks ainult pärast lahjendamist. Ordspono lahjendamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

- Ordspono esimene tsüklil manustatakse 4-tunnise infusioonina. Kui Ordspono on 2. tsükli 1. päeval talutav, võib kõigi järgnevate annuste infusiooniga lühendada 1 tunnini.
- Ordspont ei tohi manustada intravenoosse süsti ega boolusena.
- Eel- ja järelravimid vt tabel 1.
- Annuste kohta, mida patsient ei talu, vt juhised tabelites 4, 5 ja 6.

Kui Ordspono on vastavalt ülaltoodud juhistele lahjendatud, manustage seda järgmiselt.

- Ühendage ettevalmistatud intravenoosne infusioonikott, mis sisaldab lõplikku Ordspono lahust, polüvinüülkloriidi (PVC) ja polüetüleeniga (PE) vooderdatud PVC-st või polüuretaanist (PU) valmistatud intravenoosse voolikuga. Soovitav on kasutada 0,2-mikronilist või 5-mikronilist polüetersulfooni (PES) filtrit.
- Eeltäitke Ordspooniga intravenoosse vooliku lõpuni.

- Ärge segage Ordosponot teiste ravimitega ega manustage samaaegselt teisi ravimeid sama intravenoosse vooliku kaudu.
- Pärast Ordospono infusiooni lõppu loputage infusioonivoolikut piisava koguse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu infusioonikoti sisu manustamine.

Hävitamine

Ravimite sattumist keskkonda tuleks minimeerida. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka.

Süstalde ja muude meditsiiniliste teravate esemete kasutamisel ja kõrvaldamisel tuleb rangelt järgida järgmisi punkte.

- Nõelu ja süstlaid ei tohi kunagi korduvalt kasutada.
- Asetage kõik kasutatud nõelad ja süstlad teravate esemete konteinerisse (torkekindel ühekordselt kasutatav mahuti).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

**A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII
KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE
TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Ordspoonot turustatakse, on kõikidel eeldatavasti Ordspoonot kasutataval patsientidel/hooldajatel juurdepääs patsiendikaardile, mis teavitab ja selgitab patsientidele tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS) ja neurotoksilisuse, sealhulgas immuun-efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) riske. Patsiendikaart sisaldab ka olulist teavet patsienti ravivatele tervishoiutöötajatele, et patsient saab Ordspoonot, mis võib põhjustada CRS-i ja neurotoksilisust, sealhulgas ICANS-i.

- **Patsiendikaart** peab sisaldama järgmist põhiteavet:
 - CRS-i ja neurotoksilisuse, sealhulgas ICANS-i peamiste tunnuste ja sümptomite kirjeldus
 - Meeletuletus, et pärast Ordspoono esimese täisannuse saamist ja astmelise annustamisskeemi ajal pärast iga annuse manustamist peavad patsiendid jääma vähemalt 24 tunniks kvalifitseeritud tervishoiuasutuse lähedusse.
 - Kirjeldus selle kohta, millal otsida kiirelt arstiabi või erakorralist abi, juhul kui ilmnevad CRS-i või neurotoksilisuse, sealhulgas ICANS-i tunnused ja sümptomid
 - Raviarsti kontaktandmed

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14a(4) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Täiendavate tõendite esitamiseks odronekstamabi efektiivsuse ja ohutuse kohta retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomi ravis esitab müügiloa hoidja III faasi randomiseeritud avatud uuringu R1979-HM-2299 tulemused, milles hinnatakse odronekstamabi efektiivsust ja ohutust võrreldes tavaraviga retsidiveerunud või refraktaarse agressiivse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga uuringus osalejatel	November 2028
Täiendavate tõendite esitamiseks odronekstamabi efektiivsuse ja ohutuse kohta retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravis esitab müügiloa hoidja III faasi randomiseeritud avatud uuringu R1979-ONC-22102 tulemused, milles hinnatakse odronekstamabi ja lenalidomiidi kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust võrreldes rituksimabi ja lenalidomiidi kombinatsiooniga retsidiveeruva või refraktaarse follikulaarse lümfoomi ja marginaaltooni lümfoomiga uuringus osalejatel.	September 2031

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ordspono 2 mg infusioonilahuse kontsentratsioon
odronekstamab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 2 mg odronekstamabi 1 ml-s kontsentratsiooniga 2 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse kontsentratsioon
2 mg/1 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge raputage viaali

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1843/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ordspono 2 mg infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)
odronekstamab
intravenoosselt pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 mg/1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ordspono 80 mg infusioonilahuse kontsentraat
odronekstamab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 80 mg odronekstamabi 4 ml-s kontsentratsiooniga 20 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse kontsentraat

80 mg/4 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge raputage viaali

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1843/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ordspono 80 mg infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)
odronekstamab
intravenoosselt pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

80 mg/4 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ordspono 320 mg infusioonilahuse kontsentraat
odronekstamab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 320 mg odronekstamabi 16 ml-s kontsentratsiooniga 20 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse kontsentraat

320 mg/16 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge raputage viaali

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1843/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ordspono 320 mg infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)
odronekstamab
intravenoosselt pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

320 mg/16 ml

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA PAKENDI VAHELEHENA PAPPKARPI PAKITUD PABERVOLDIKUS
--

6. MUU

Pakendi vaheleht

Need leheküljed on tahtlikult tühjaks jäetud.
Trükitud pakendi infoleht on karbis.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ordspono 2 mg infusioonilahuse kontsentraat
Ordspono 80 mg infusioonilahuse kontsentraat
Ordspono 320 mg infusioonilahuse kontsentraat
odronekstamab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile patsiendikaardi. Lugege see tähelepanelikult läbi ja järgige selles olevaid juhiseid. Kandke seda patsiendikaarti endaga alati kaasas.
- Kui käite arsti või meditsiiniõe vastuvõtul või kui lähete haiglasse, näidake neile alati seda patsiendikaarti.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ordspono ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ordspono saamist
3. Kuidas Ordsponot manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ordsponot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ordspono ja milleks seda kasutatakse

Ordspono on teatud tüüpi antikeha, mis on vähiravim. Ordspono sisaldab toimeainena odronekstamabi.

Ordsponot kasutatakse täiskasvanutel järgmiste verevähkide raviks:

- Follikulaarne lümfoom (FL)
- Difusne B-suurrakk-lümfoom (*Diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL)

FL-i ja DLBCL-i korral muutuvad vähkkasvajaks teatud tüüpi valged verelibled, mis kaitsevad teid nakkuste eest ja mida nimetatakse B-rakkudeks. Ebanormaalsed B-rakud ei tööta korralikult ja kasvavad liiga kiiresti. Need vähkkasvajaks muutunud B-rakud tõrjuvad luuüdist ja lümfisõlmedest välja normaalsed B-rakud.

Ordsponot antakse patsientidele, kes on juba proovinud vähemalt kahte eelnevat ravi FL-i või DLBCL-i vastu, kuid vähk ei ole neile reageerinud (on refraktaarne) või on tagasi tulnud (retsidiiveerunud).

Kuidas Ordspono töötab

Ordspono toimeaine odronekstamab on bispetsiifiline monoklonaalne antikeha. See on teatud tüüpi valk, mis kinnitub kehas kahele konkreetsele sihtmärgile.

- Antud juhul kinnitub odronekstamab B-rakkudel, sealhulgas vähitaolistel „B-rakkudel”, leiduvale sihtmärgile ja veel ühele sihtmärgile, mida leidub T-rakkudel ehk teist tüüpi valgetel vereliblel.
- T-rakud on teine osa keha kaitsemehhanismidest ning need suudavad hävitada sissetungivaid rakke.
- Ühendades T-rakud ja B-rakud sillana kokku, suunab Ordspono T-rakke hävitama vähitaolisi B-rakke.
- See aitab kontrollida FL-i ja DLBCL-i ning vältida nende levikut.

2. Mida on vaja teada enne Ordspono saamist

Ordsponot ei tohi teile anda

- kui olete odronekstamabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui arvate, et võite olla allergiline või kui te pole kindel, pidage enne Ordspono saamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ordspono saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- teil on kunagi olnud südame-, kopsu-, maksa- või neeruprobleeme;
- teil on infektsioon või on varem olnud infektsioon, mis kestis kaua või tuleb pidevalt tagasi. Enne kui saate Ordsponot, tuleb infektsiooni ravida
- teid vaksineeriti hiljuti või teid tuleb vaksineerida lähitulevikus. Teatud vaktsiine ei tohi manustada sel ajal, kui te saate ravi Ordsponoga.

Kui mõni ülaltoodud väidetest kehtib teie kohta või kui te pole kindel, pidage enne Ordspono saamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Rääkige oma arstile kohe, kui teil tekivad Ordsponoga ravi ajal või pärast ravi mõne allpool loetletud kõrvaltoime tunnused või sümptomid. Te võite vajada viivitamatult arstiabi. Iga kõrvaltoime kõige tavalisemad tunnused või sümptomid on loetletud lõigus 4 jaotises „Tõsised kõrvaltoimed“.

- **Tsütokiinide vabanemise sündroom (*Cytokine release syndrome, CRS*)** - seisund, mis võib tekkida T-rakke stimuleerivate ravimitega. CRS võib olla eluohtlik.
 - CRS-i nähud või sümptomid võivad muu hulgas olla palavik, pearinglus- või uimasustunne ja hingamisraskused.
 - Enne või pärast teatud infusioone võidakse teile anda ravimeid, mis aitavad vähendada CRS-i võimalikke kõrvaltoimeid.
 - Arst jälgib, kuidas teie ravi toimib, ja palub teil pärast iga Ordspono annuse manustamist astmelise annustamisskeemi järgi ja pärast esimest täisannust püsida vähemalt 24 tundi kvalifitseeritud tervishoiuasutuse läheduses.
- **Infektsioonid** - teil võivad tekkida infektsiooni tunnused või sümptomid (näiteks palavik, külmavärinad, köha või valulik urineerimine), sealhulgas eluohtlikud infektsioonid, mis võivad surmaga lõppeda.

- Infektsioonide nähud ja sümptomid võivad olla erinevad sõltuvalt sellest, kus infektsioon kehas paikneb.
- Ravi ajal Ordsponoga võib arst teile määrata teist ravimit, et ennetada teatud tüüpi infektsioone.
- **Toimed närvisüsteemile** – teil võivad tekkida nähud ja sümptomid, mille hulka võivad kuuluda segasus või kõnelemishäired (keelelised probleemid).
- **Tuumori lüüsi sündroom** – mõnedel inimestel võib tekkida veres mõnede soolade (nt kaalium ja kusihafe) ebaharilik sisaldus; seda põhjustab kasvajarakkude kiire lagunemine ravi ajal.
 - Selle seisundi tuvastamiseks teeb arst või õde vereanalüüsi.
 - Enne iga Ordspono infusiooni peate tarbima rohkesti vedelikku ja teile võidakse anda ravimeid, mis aitavad vähendada kõrget kusihafeesisaldust.
 - Need meetmed võivad aidata tuumori lüüsi sündroomi võimalikke sümptomeid vähendada.
- **Kopsupõletik (pneumoniit / interstitsiaalne kopsuhaigus)** – teil võivad tekkida näiteks järgmised nähud või sümptomid: uus või süvenev köha, õhupuudus.

Lapsed ja noorukid

Ordsponot ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, sest selles vanuserühmas ei ole Ordsponot uuritud.

Muud ravimid ja Ordspono

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab käsimüügiravimeid ja taimseid preparaate.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda enne ravi ja ravi ajal, on oluline sellest oma arstile rääkida. Ordsponot ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Ordspono võib olla sündimata lapsele kahjulik.

Rasestumisvastased vahendid

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast Ordspono viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Te ei tohi imetada Ordsponoga ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimast annust. Seda seetõttu, et ei ole teada, kas Ordspono eritub rinnapiima ja võib seetõttu olla lapsele kahjulik.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ordspono mõjutab vähesel määral teie võimet autot juhtida, jalgrattaga sõita või kasutada tööriistu või masinaid. Mõned inimesed võivad Ordspono võtmise ajal tunda väsimust, pearinglust, peapööritust või segasust. Kui tunnete mis tahes sümptomeid, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise võimet, ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid enne, kui sümptomid kaovad. Lisateavet kõrvaltoimete kohta vt lõik 4.

3. Kuidas Ordsponot manustatakse

Ordspoonot manustatakse selliste ravimite manustamises kogenud arsti järelevalve all. Järgige raviplaani, mida teie arst teile selgitas. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Kuidas Ordspoonot manustatakse

Ordspoonot manustatakse tilgutiga veeni (intravenoosse infusioonina).

- 1., 2., 3. ja 4. tsükli kestab ravitsükkel 21 päeva.
- Ordspoonot manustatakse 4 tunni jooksul 1. tsükli ja 2. tsükli 1. päeval.
- Järgmised annused võib manustada 1 tunni jooksul, kui kõrvaltoimed ei ole liiga rasked.
- Pärast 4. tsükli saate säilitusannuse iga 2 nädala järel.

Ravimid, mida antakse enne ja pärast ravi Ordspoonoga

Teile antakse enne ja pärast ravi Ordspoonoga teisi ravimeid 1. ja 2. tsükli 1. ja 8. päeval. Need ravimid aitavad vähendada tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS-i) ja infusiooniga seotud reaktsioonide (*infusion-related reactions*, IRR) riski. Nende ravimite hulka võivad kuuluda:

- kortikosteroidid – nagu deksametasoon;
- paratsetamool;
- antihistamiin – näiteks difenhüdramiin.

Pärast 2. tsükli 8. päeva otsustab teie arst, kas peate jätkama teiste ravimite võtmist, et aidata vähendada Ordspoono kõrvaltoimeid tulevaste tsüklite ajal.

Kui palju Ordspoonot manustatakse

Follikulaarse lümfoomi (FL) ja difuusse B-suurrakklümfoomi (DLBCL) raviks kestab Ordspoono ravitsükkel 1., 2., 3. ja 4. tsükli 21 päeva.

1. tsükli manustatakse teile Ordspoono suurenevaid annuseid FL-i või DLBCL-i raviks järgmistel päevadel:

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

2., 3. ja 4. tsükli antakse teile annus 1., 8. ja 15. päeval:

- follikulaarse lümfoomi korral: 80 mg
- difuusse B-suurrakklümfoomi korral: 160 mg

Kui teie Ordspoono annus mingil põhjusel hilineb, võib olla vajalik ravi uuesti alustamine alates 1. tsüklist.

Üks nädal pärast 4. tsükli lõppu antakse teile säilitusannus iga 2 nädala järel. Säilitusannused on järgmised:

- follikulaarse lümfoomi korral: 160 mg
- difuusse B-suurrakklümfoomi korral: 320 mg

Kui teie vähk on olnud vähemalt 9 kuud remissioonis, võib arst otsustada vähendada teie annustamissagedust iga 2 nädala järelt iga 4 nädala järele.

Teie arst võib jätkata ravi nii kaua, kuni teil püsib ravivastus Ordspoonole või kuni kõrvaltoimed ei ole liiga tõsised. Kui teil tekivad teatud kõrvaltoimed, võib arst teie ravi Ordspoonoga katkestada või jäädavalt lõpetada.

Kui te ei saa visiidile tulla

Kui te ei saa visiidile tulla, leppige kohe kokku uus visiit. Et ravi oleks täielikult efektiivne, on väga oluline, et ükski annus ei jääks vahele.

Kui te lõpetate Ordspoono saamise

Ärge lõpetage ravi Ordspoonoga, kui te pole seda oma arstiga arutanud. Seda seetõttu, et ravi lõpetamine võib teie seisundit halvendada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Need kõrvaltoimed võivad esineda igal ajal ravi jooksul või isegi pärast ravi lõppu.

Tõsised kõrvaltoimed

Rääkige kohe oma arstile, kui märkate järgmiste tõsiste kõrvaltoimete sümptomeid. Teil võib tekkida ainult üks või mõned neist sümptomitest.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Tunnuste ja sümptomite hulka võivad kuuluda:

- palavik (38°C või kõrgem);
- pearingluse või peapöörituse tunne;
- kiired või ebaregulaarsed südamelöögid;
- hingamisraskused;
- külmavärinad või vappumine;
- peavalu.

Infektsioonid (väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Tunnuste ja sümptomite hulka võivad kuuluda:

- palavik (38°C või kõrgem);
- külmavärinad või vappumine;
- köha või õhupuuduse tunne;
- kurguvalu;
- valu urineerimisel;
- nõrk või üldiselt halb enesetunne.

Väga sagedad infektsioonid (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- COVID-19;
- kopsupõletik (pneumoonia);
- tsütomegaloviirusnakkus, mis võib nõrgestatud immuunsüsteemiga inimestel põhjustada tõsiseid tüsistusi;
- nina ja neelu infektsioon (ülemiste hingamisteede infektsioon);
- uriini koguvate ja väljutavate elundite infektsioon (kuseteede infektsioon);

- herpesviirusinfektsioon.

Sagedad infektsioonid (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- hingamisteede infektsioon;
- seeninfektsioon;
- ninakõrvalkoobaste põletik (sinusiit);
- veremürgistus (sepsis);
- bakterveresus (bakterieemia).

Toimed närvisüsteemile (aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Tunnuste ja sümptomite hulka võivad kuuluda:

- peavalu;
- pearinglus;
- ajutalitluse häired, näiteks mõtlemisraskused;
- ärevustunne;
- segasustunne.

Tuumori lüüsi sündroom (aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Tunnuste ja sümptomite hulka võivad kuuluda:

- nõrkus;
- õhupuudus;
- segasustunne;
- ebaregulaarsed südamelöögid;
- lihaskrambid.

Kopsupõletik (pneumoniit / interstitsiaalne kopsupõletik) (sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Võimalikud nähud ja sümptomid:

- õhupuudus;
- uus või süvenev köha.

Kui teil esineb Ordsponoga ravi ajal või pärast seda mõni neist tunnustest või sümptomitest, rääkige sellest kohe oma arstile. Te võite vajada arstiabi.

Muud kõrvaltoimed

Muud kõrvaltoimed on loetletud allpool. Rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- palavik (pürekсія);
- lihasvalu või luuvalu (muskuloskeetaalne valu);
- väsimustunne;
- kõhulahtisus;
- lööve;
- köha;
- labakäte, -jalgade või pahklude paistetus (turse);
- iiveldus;
- kõhuvalu;
- kõhukinnisus;
- infusiooniga seotud reaktsioonid;

- vähenenud söögiisu;
- uinumisraskused või öised ärkamised (unetus);
- madal vererõhk (hüpotensioon);
- peavalu;
- õhupuudustunne puhkeolekus või füüsilise aktiivsuse korral (düsfpnoe);
- oksendamine.

Vereanalüüsides

- madal punaste vereliblede arv (aneemia), mis võib põhjustada väsimust või õhupuudust;
- teatud tüüpi valgete vereliblede madal tase (neutropeen, leukopeenia, lümfopeen), mis võib suurendada infektsiooniriski;
- madal trombotsüütide arv (trombotsütopeen), mis võib suurendada verevalumite või verejooksude tekke tõenäosust;
- madal kaaliumi, naatriumi või fosfaatide tase (hüpokaleemia, hüponatreemia või hüpopofateemia);
- kõrge suhkrusisaldus veres (hüperglükeemia);
- kõrgealaniini aminotransferaasi või aspartaadi aminotransferaasi sisaldus veres.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kiired või ebaühtlased südamelöögid (tahhükardia);
- nõrkus, tuimus ja valu; tavaliselt labakätes ja -jalgades (perifeerne neuropaatia);
- segasus, desorientatsioon, unisus (vaimse seisundi muutused);
- seisund, mis põhjustab kopsukoe põletikku ja mis võib halvendada hingamisvõimet (interstitsiaalne kopsuhaigus);
- palavik neutrofiilide (teatud tüüpi valgeliblede) vähesuse tõttu.

Vereanalüüsides

- suurenenud gamma-glutamüültransferaasi (ensüüm, mida leidub peamiselt maksas) aktiivsus;
- magneesiumi madal tase (hüpomagneesemia);
- albumiini madal tase (hüpoalbumineemia);
- bilirubiinisalduse tõus veres, mis võib põhjustada naha või silmade kollasust ja tumedat uriini.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- raskused kõnelemisel (afaasia);
- kasvajakude kiire lagunemine, mida nimetatakse tuumori lüüsi sündroomiks. See võib põhjustada keemilisi muutusi veres ja kahjustada elundeid, sealhulgas neerusid, südant ja maksa;
- mõju närvisüsteemile, mille sümptomid võivad hõlmata segasusseisundit või tähelepanu vähenemist (immuun-efektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroom või neurotoksilisus)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi \(vt V lisa\)](#) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ordspanot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ordspanot säilitatakse tervishoiutöötajate poolt haiglas või kliinikus. See info säilitamise kohta on neile kasutamiseks.

Avamata viaal

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Lahjendatud lahus

Lahjendatud Ordspano infusioonilahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud järgmiselt:

- külmkapis (2°C...8°C) kõigi annuste puhul kuni 24 tundi.
- toatemperatuuril (20°C...25°C) kuni 6 tundi 0,2 mg annuse puhul koos albumiiniga (inimese).
- toatemperatuuril (20°C...25°C) kuni 12 tundi 0,5 mg või suurema annuse puhul.

Kui säilitamise aeg ületab neid piire, visake lahjendatud infusioonilahus ära.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Teie arst hävitab kogu liigse ravimi nõuetekohaselt. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ordspano sisaldab

- Toimeaine on odronekstamab.
- Ordspano 2 mg: üks viaal sisaldab 2 mg odronekstamabi (1 ml kontsentratis) kontsentratsiooniga 2 mg/1 ml.
- Ordspano 80 mg: üks viaal sisaldab 80 mg odronekstamabi (4 ml kontsentratis) kontsentratsiooniga 20 mg/1 ml.
- Ordspano 320 mg: üks viaal sisaldab 320 mg odronekstamabi (16 ml kontsentratis) kontsentratsiooniga 20 mg/1 ml.

Teised koostisosad on histidiin, -histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80 (E433) ja süstevesi.

Kuidas Orspono välja näeb ja pakendi sisu

Orspono infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) tarnitakse selge kuni veidi läbipaistmatu, värvitu kuni kahvatukollase lahusega klaasviaalis.

Üks pakend sisaldab ühte viaali.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Iirimaa

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Arvesse tuleb võtta vähivastaste ravimite nõuetekohase käitlemise ja kõrvaldamise protseduure.

Juhised lahjendamiseks

Üldised ettevaatusabinõud

Kogu selle ravimi käsitlemise ajal tuleb järgida nõuetekohast aseptilist tehnikat. Orspono ei sisalda säilitusaineid ja on ette nähtud ainult ühekordseks manustamiseks. Hävitage viaali jäänud kasutamata lahus. Mitte raputada.

Pakendi iseloomustus ja sisu

2 mg infusioonilahuse kontsentraat

1 ml infusioonilahuse kontsentrati turustatakse 2 ml läbipaistvas I tüüpi klaasist viaalis, millel on kattega hall klorobutüülist punnkork ja alumiiniumist kattekork koos tumesinise eemaldatava nupuga ning mis sisaldab 2 mg odronekstamabi.

Pakendis on üks viaal.

80 mg infusioonilahuse kontsentrati

4 ml infusioonilahuse kontsentrati turustatakse 10 ml läbipaistvas I tüüpi klaasist viaalis, millel on kattega hall klorobutüülist punnkork ja alumiiniumist kattekork koos helerohelise eemaldatava nupuga ning mis sisaldab 80 mg odronekstamabi.

Pakendis on üks viaal.

320 mg infusioonilahuse kontsentrati

16 ml infusioonilahuse kontsentrati turustatakse 20 ml läbipaistvas I tüüpi klaasist viaalis, millel on kattega hall klorobutüülist punnkork ja alumiiniumist kattekork koos valge eemaldatava nupuga ning mis sisaldab 320 mg odronekstamabi.

Pakendis on üks viaal.

Juhised lahjendamiseks

Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes. Ordspono on selge kuni kergelt läbipaistmatu, värvitu kuni kahvatukollane lahus. Hävitage viaal, kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab tahkeid osakesi.

0,2 mg annuse ettevalmistamine

- Valmistage ette albumiini (inimese) süstelahus 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidis 100 ml intravenooses kotis [polüvinüülkloriid (PVC) või polüolefiin (PO)] vastavalt alltoodud tabelile 1.
 - **MÄRKUS:** Albumiin (inimese) on vajalik ainult 0,2 mg annuse manustamiseks, et vältida odronekstamabi adsorptsiooni intravenoossele filtrile. Albumiini (inimese) kasutamisel vt jaotist „Jälgitavus” lõigus 4.4.
- Albumiini (inimese) lõplik kontsentratsioon peaks olema 0,04%.

Tabel 1. 0,2 mg annuse jaoks vajalike albumiini (inimese) kontsentratsioonide ja mahtude näited

Albumiini (inimese) kontsentratsioon ^a	Albumiini (inimese) maht 100 ml-le naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele lisamiseks, infusioonikott
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
^a Albumiin (inimese): kasutage kontsentratsiooni vastavalt kättesaadavusele kohapeal. Näited hõlmavad muu hulgas järgmisi tugevusi: 5%, 20% või 25%.	

- Segage albumiini (inimese) ja naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust ettevaatlikult pöörates. Mitte raputada.
- Võtke üks viaal 2 mg Ordspnoga.

- Tõmmake 0,1 ml 2 mg Ordspoonot viaalist 1 ml süstlaga ja lisage ettevalmistatud 100 ml intravenoossesse kotti.
- Segage lahjendatud lahust õrnalt pöörates. Mitte raputada.

0,5 mg annuse ettevalmistamine

- Võtke 50 ml intravenoosne kott (PVC või PO), mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust.
- Võtke üks viaal 2 mg Ordspoonoga.
- Tõmmake 0,25 ml 2 mg Ordspoonot viaalist 1 ml süstlaga ja lisage 50 ml intravenoossesse kotti.
- Segage lahjendatud lahust õrnalt pöörates. Mitte raputada.

1 mg või suurema annuse ettevalmistamine

- Võtke 50 või 100 ml intravenoosne kott (PVC või PO), mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
- Võtke vajalik arv viaale ja tõmmake välja sobiv kogus Ordspoonot.
 - Kavandatud annuse spetsiifilist mahtu vt tabelist 2.
 - Annuse muutmise spetsiifilist mahtu vt tabelist 3 (vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2).
- Lisage intravenoossesse kotti sobiv kogus Ordspoonot.
- Segage lahjendatud lahust õrnalt pöörates. Mitte raputada.

Manustamiseelne lahjendamine: kokkuvõtlikud tabelid

Tabel 2. Ordspoono mahud infusioonikotile lisamiseks (tavaannused)

Ordspoono annus (mg)	Ordspoono kogus viaali kohta (mg)	Viaali kontsentratsioon (mg/ml)	Ordspoono kogumaht annuse valmistamiseks (ml)	Albumiini (inimese) vajalikkus	Naatrium-kloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, infusioonikoti (PO või PVC) maht (ml)
0,2	2	2	0,1	Jah	100
0,5	2	2	0,25	Ei	50
2	2	2	1	Ei	50 või 100
10	2	2	5	Ei	50 või 100
80	80	20	4	Ei	50 või 100
160	80	20	8	Ei	50 või 100
320	320	20	16	Ei	50 või 100

Tabel 3. Muud Ordspoono mahud infusioonikotile lisamiseks annuse muutmiseks

Ordspoono annus (mg)	Ordspoono kogus viaali kohta (mg)	Viaali kontsentratsioon (mg/ml)	Ordspoono kogumaht (ml)	Albumiini (inimese) vajalikkus	Naatrium-kloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, infusioonikoti (PO või PVC) maht (ml)
1	2	2	0,5	Ei	50 või 100

Ordspono annus (mg)	Ordspono kogus viaali kohta (mg)	Viaali kontsentratsioon (mg/ml)	Ordspono kogumaht (ml)	Albumiini (inimese) vajalikkus	Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, infusioonikoti (PO või PVC) maht (ml)
5	2	2	2,5	Ei	50 või 100
40	80	20	2	Ei	50 või 100

Lahjendatud lahuse säilitamistingimusi infusioonikottides vt allpool jaotisest „Säilitamine”.

Manustamisviis

Ordspono on ette nähtud intravenosseks manustamiseks ainult pärast lahjendamist. Ordspono lahjendamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

- Ordspono esimene tsükel manustatakse 4-tunnise infusioonina. Kui Ordspono on 2. tsükli 1. päeval talutav, võib kõigi järgnevate annuste infusiooniga lühendada 1 tunnini.
- Ordspont ei tohi manustada intravenosse süsti ega boolusena.
- Eel- ja järelravimid vt tabel 1.
- Annuste kohta, mida patsient ei talu, vt juhised tabelites 4, 5 ja 6.

Kui Ordspono on vastavalt ülaltoodud juhistele lahjendatud, manustage seda järgmiselt.

- Ühendage ettevalmistatud intravenoosne infusioonikott, mis sisaldab lõplikku Ordspono lahust, polüvinüülkloriidi (PVC) ja polüetüleeniga (PE) vooderdatud PVC-st või polüuretaanist (PU) valmistatud intravenoosse voolikuga. Soovitav on kasutada 0,2-mikronilist või 5-mikronilist polüetersulfooni (PES) filtrit.
- Eeltäitke Ordsponega intravenoosse vooliku lõpuni.
- Ärge segage Ordspont teiste ravimitega ega manustage samaaegselt teisi ravimeid sama intravenoosse vooliku kaudu.
- Pärast Ordspono infusiooni lõppu loputage infusioonivoolikut piisava koguse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu infusioonikoti sisu manustamine.

Säilitamine

Avamata viaal

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välises originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Lahjendatud lahuse säilitamine

Lahjendatud Ordspono infusioonilahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud järgmiselt:

- külmkapis (2°C...8°C) kõigi annuste puhul kuni 24 tundi.
- toatemperatuuril (20°C...25°C) kuni 6 tundi 0,2 mg annuse puhul koos (inimese) albumiiniga.
- toatemperatuuril (20°C...25°C) kuni 12 tundi 0,5 mg või suurema annuse puhul.

Kui säilitamise aeg ületab neid piire, visake lahjendatud infusioonilahus ära.

Hävitamine

Ravimite sattumist keskkonda tuleks minimeerida. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka.

Süstalde ja muude meditsiiniliste teravate esemete kasutamisel ja kõrvaldamisel tuleb rangelt järgida järgmisi punkte.

- Nõelu ja süstlaid ei tohi kunagi korduvalt kasutada.
- Asetage kõik kasutatud nõelad ja süstlad teravate esemete konteinerisse (torkekindel ühekordselt kasutatav mahuti).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

IV LISA
EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA
ANDMISE KOHTA

Euroopa Ravimiameti järeldused:

- **Tingimuslik müügiluba**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamisel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda tingimusliku müügiloa, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.