

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ordspono 2 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Ordspono 80 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Ordspono 320 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ordspono 2 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna jednodozna bočica sadrži 2 mg odronekstamaba u 1 ml, u koncentraciji od 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna jednodozna bočica sadrži 80 mg odronekstamaba u 4 ml, u koncentraciji od 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna jednodozna bočica sadrži 320 mg odronekstamaba u 16 ml, u koncentraciji od 20 mg/ml.

Odronekstamab je rekombinantno ljudsko imunoglobulinsko (Ig)G4 bispecifično protutijelo koje se veže za CD20 i CD3. Odronekstamab se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u kulturi suspenzije stanica jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Bočica od 2 mg odronekstamaba sadrži 1 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 1 ml, što odgovara 1 mg/ml.

Bočica od 80 mg odronekstamaba sadrži 4 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 4 ml, što odgovara 1 mg/ml.

Bočica od 320 mg odronekstamaba sadrži 16 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 16 ml, što odgovara 1 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina pH vrijednosti 5,8 i raspona osmolalnosti od 276 do 414 mmol/kg za 2 mg/ml (2 mg) te raspona od 291 do 437 mmol/kg za 20 mg/ml (80 mg i 320 mg).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Ordspono je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim folikularnim limfomom (r/r FL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

Lijek Ordspono je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim (r/r) difuznim B-velikostaničnim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Ordspono se smije primjenjivati samo pod nadzorom zdravstvenog radnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s rakom koji ima pristup odgovarajućoj medicinskoj potpori za zbrinjavanje teških reakcija povezanih sa sindromom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) (vidjeti dio 4.4). Prije primjene lijeka Ordspono u 1. ciklusu, mora se osigurati dostupnost najmanje 1 doze tocilizumaba za primjenu u slučaju CRS-a. Treba biti dostupan pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od primjene prethodne doze tocilizumaba.

Doziranje

Profilaksa, premedikacija i postmedikacija za liječenje bolesnika s r/r FL-om ili r/r DLBCL-om

Ordspono treba primjenjivati u dobro hidriranih bolesnika.

Premedikacija se mora primijeniti za svaku dozu 1. i 8. dan u 1. ciklusu i 2. ciklusu, a postmedikacija 3., 10. i 17. dan u 1. ciklusu i 2. dan u 2. ciklusu kako je opisano u tablici 1, kako bi se smanjio rizik od sindroma otpuštanja citokina (CRS) ili reakcija povezanih s infuzijom (engl. *infusion-related reactions*, IRR) (vidjeti dio 4.4). Premedikacija se može nastaviti i nakon 8. dana 2. ciklusa sve dok se doza ne podnese bez pojave CRS-a ili IRR-a. Osim toga, preporučuje se profilaksa kako bi se smanjio rizik od infekcije (vidjeti dio 4.4), sindroma lize tumora (engl. *tumor lysis syndrome*, TLS) i gastrointestinalnih (GI) nuspojava izazvanih kortikosteroidima.

Tablica 1: Premedikacija i postmedikacija za bolesnike s r/r FL-om ili r/r DLBCL-om

Ciklus i dan liječenja	Premedikacija	Doza	Primjena u odnosu na infuziju lijeka Ordspono
1. ciklus: 1., 2., 8., 9., 15. i 16. dan	Kortikosteroid	Deksametazon 10 mg peroralno ili ekvivalent Preskočiti 2., 9. i 16. dan ako se infuzije daju na uzastopne dane.	12 do 24 sata prije infuzije
	Kortikosteroid	Deksametazon 20 mg intravenski	1 do 3 sata prije infuzije
	Antihistaminik	Difenhidraminklorid 25 mg peroralno ili intravenski ili ekvivalentni antihistaminik	30 do 60 minuta prije infuzije
	Antipiretik	Paracetamol 650 mg do 1000 mg peroralno	30 do 60 minuta prije infuzije
1. ciklus: 3., 10. i 17. dan	Kortikosteroid	Deksametazon 10 mg peroralno ili ekvivalent	24 sata nakon infuzije
2. ciklus: 1. dan	Kortikosteroid	Deksametazon 10 mg peroralno ili ekvivalent	12 do 24 sata prije infuzije

	Kortikosteroid	Deksametazon 20 mg intravenski	1 do 3 sata prije infuzije
	Antihistaminik	Difenhidraminklorid 25 mg peroralno ili intravenski ili ekvivalentni antihistaminik	30 do 60 minuta prije infuzije
	Antipiretik	Paracetamol 650 mg do 1000 mg peroralno	30 do 60 minuta prije infuzije
2. ciklus: 2. dan	Kortikosteroid	Deksametazon 10 mg peroralno ili ekvivalent	24 sata nakon infuzije
2. ciklus: 8. dan	Kortikosteroid	Deksametazon 10 mg* intravenski	1 do 3 sata prije infuzije
	Antihistaminik	Difenhidraminklorid 25 mg peroralno ili intravenski ili ekvivalentni antihistaminik	30 do 60 minuta prije infuzije
	Antipiretik	Paracetamol 650 mg do 1000 mg peroralno	30 do 60 minuta prije infuzije
*Ako se CRS ili IRR pojavi s dozom 1. dana 2. ciklusa, primijeniti deksametazon 20 mg intravenski za sljedeću dozu dok se doza ne podnese bez pojave CRS-a ili IRR-a.			

Preporučena doza

Preporučena doza lijeka Ordspiono navedena je u tablici 2. Za 1. do 4. ciklus, trajanje ciklusa liječenja iznosi 21 dan. Svaka doza smije se primijeniti samo ako se prethodna doza podnosi. Za doze koje se ne podnose, vidjeti tablice 4, 5 i 6.

Ordspiono treba primjenjivati do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Tablica 2: Preporučena doza

		r/r FL	r/r DLBCL	
Dan liječenja		Doza lijeka Ordspono		Trajanje infuzije
1. ciklus ^a (Postupno povećanje doze)	1. dan	0,2 mg		Primijeniti Ordspono kao 4-satnu infuziju.
	2. dan	0,5 mg		
	8. dan	2 mg		
	9. dan	2 mg		
	15. dan	10 mg		
	16. dan	10 mg		
2. – 4. ciklus	1. dan	80 mg	160 mg	Primijeniti Ordspono kao 4-satnu infuziju 1. dana 2. ciklusa. Ako se podnosi, za sve sljedeće doze počevši od 8. dana 2. ciklusa vrijeme infuzije može se skratiti na 1 sat.
	8. dan	80 mg	160 mg	
	15. dan	80 mg	160 mg	
Održavanje (svaka 2 tjedna)	Započnite 1 tjedan nakon završetka 4. ciklusa	160 mg	320 mg	Primijeniti Ordspono kao 1-satnu infuziju svaka dva tjedna do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Održavanje (svaka 4 tjedna)	Ako bolesnik postigne potpuni odgovor (engl. <i>complete response</i> , CR) tijekom 9 mjeseci, dozu održavanja lijeka Ordspono primjenjujte svaka 4 tjedna.	160 mg	320 mg	Primijeniti Ordspono kao 1-satnu infuziju svaka četiri tjedna do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.
r/r FL = relapsni ili refraktorni folikularni limfom; r/r DLBCL = relapsni ili refraktorni difuzni B-velikostanični limfom (r/r DLBCL)				
^a Za 1. do 4. ciklus trajanje ciklusa liječenja iznosi 21. dan.				

Preporuke za ponovno započinjanje terapije lijekom Ordspono nakon odgođe doze u bolesnika s r/r FL-om ili r/r DLBCL-om

U tablici 3 navedene su preporuke za ponovno započinjanje terapije nakon odgođe doze. Za preporuke o ponovnom započinjanju terapije nakon odgođe doze zbog CRS-a vidjeti tablicu 4., a zbog IRR-a ili TLS-a vidjeti tablicu 6.

Tablica 3: Preporuke za ponovno započinjanje terapije lijekom Ordspono nakon odgođe doze

Ciklus	Dan	Posljednja primijenjena doza	Vrijeme od primjene posljednje doze	Postupak za sljedeću dozu
1.	1.	0,2 mg	Više od 3 dana	Ponovno započeti s 0,2 mg (1. ciklus, 1. dan)
	2.	0,5 mg	Manje od 2 tjedna	Primijeniti sljedeću planiranu dozu ^a
			2 tjedna ili dulje	Ponovno započeti s 0,2 mg (1. ciklus, 1. dan)
	8. i 9.	2 mg	Manje od 3 tjedna	Primijeniti sljedeću planiranu dozu ^a
			3 do 4 tjedna	Primijeniti 2 mg (1. ciklus, 9. dan), a zatim nastaviti s planiranim rasporedom liječenja.
			Više od 4 tjedna	Ponovno započeti s 0,2 mg (1. ciklus, 1. dan)
	15. i 16.	10 mg	Manje od 3 tjedna	Primijeniti sljedeću planiranu dozu ^a
			3 do 5 tjedana	Primijeniti 10 mg (1. ciklus, 16. dan), a zatim nastaviti s planiranim rasporedom liječenja.
			Više od 5 tjedana	Ponovno započeti s 0,2 mg (1. ciklus, 1. dan)
2. – 4.	1., 8., 15.	• r/r FL: 80 mg • r/r DLBCL: 160 mg	Manje od 7 tjedana	Primijeniti sljedeću planiranu dozu ^a
			7 do 10 tjedana	Primijeniti 10 mg (1. ciklus, 16. dan), a zatim nastaviti s planiranim rasporedom liječenja.
			Više od 10 tjedana	Ponovno započeti s 0,2 mg (1. ciklus, 1. dan)

Održavanje	Svaka 2 tjedna ILI Svaka 4 tjedna nakon održavanja CR-a tijekom 9 mjeseci	• r/r FL: 160 mg • r/r DLBCL: 320 mg	Manje od 7 tjedana	Primijeniti sljedeću planiranu dozu ^a
			7 do 10 tjedana	Primijeniti 10 mg (1. ciklus, 16. dan), a zatim nastaviti s planiranim rasporedom liječenja.
			Više od 10 tjedana	Ponovno započeti s 0,2 mg (1. ciklus, 1. dan)

NAPOMENA: Primijeniti premedikaciju i postmedikaciju prema tablici 1.

r/r FL = relapsni ili refraktorni folikularni limfom; r/r DLBCL = relapsni ili refraktorni difuzni B-velikostanični limfom (r/r DLBCL)

^a Nastaviti s rasporedom liječenja bez preskakanja doza kako je navedeno u tablici 2.

Zbrinjavanje nuspojava kod liječenja bolesnika s r/r FL-om ili r/r DLBCL-om

Sindrom otpuštanja citokina

CRS treba prepoznati na temelju kliničke slike (vidjeti dio 4.4). Potrebno je procijeniti i liječiti druge uzroke vrućice, hipoksije i hipotenzije. Ako se sumnja na CRS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Ordspono dok se CRS ne povuče. Zbrinjavanje CRS-a treba provoditi u skladu s preporukama navedenim u tablici 4. Potrebno je primijeniti potpurnu terapiju za CRS, što može uključivati intenzivnu skrb za težak ili po život opasan CRS.

Ako dođe do pojave CRS-a 1, 2. ili 3. stupnja, premedikaciju treba primijeniti prije sljedeće doze lijeka Ordspono, a bolesnike treba češće nadzirati. Dodatne informacije o premedikaciji vidjeti u tablici 1.

Tablica 4: Preporuke za zbrinjavanje sindroma otpuštanja citokina

Stupanj ^a	Prisutni simptomi	Postupci
1. stupanj	Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$	• Privremeno prekinuti primjenu infuzije lijeka Ordspono. • Zbrinjavanje provesti u skladu sa trenutačnim smjernicama prakse. U slučajevima uznapredovale dobi, komorbiditeta, vrućice refraktorne na antipiretike, razmotriti primjenu deksametazona^b i/ili tocilizumaba^c. • Nastaviti s liječenjem kada se klinički simptomi CRS-a povuku.^d
2. stupanj	Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ plus: hipotenzija koja ne zahtijeva vazopresore i/ili hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika niskoprotlačnom nosnom kanilom ^e ili sustavom za isporuku kisika ispred lica (engl. <i>blow-by</i>)	• Privremeno prekinuti primjenu infuzije lijeka Ordspono i primijeniti deksametazon^b i/ili tocilizumab^c. • Nastaviti s liječenjem kada se klinički simptomi CRS-a povuku.^d • Kod sljedeće doze lijeka Ordspono češće nadzirati bolesnika i razmotriti hospitalizaciju. • Za rekurentni CRS 2. stupnja provesti zbrinjavanje kao za CRS 3. stupnja.
3. stupanj	Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ plus: hipotenzija koja zahtijeva vazopresor (sa ili bez vazopresina) i/ili	• Privremeno prekinuti primjenu infuzije lijeka Ordspono, primijeniti deksametazon^f i/ili tocilizumab^c te pružiti potpurnu terapiju, što može uključivati intenzivnu skrb.

Stupanj ^a	Prisutni simptomi	Postupci
	hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika visokoprotlačnom nosnom kanilom ^e , maskom za lice, maskom sa spremnikom i nepovratnim ventilom ili venturijevom maskom.	- Kada se klinički simptomi CRS-a povuku, sljedeća doza lijeka Ordspiono treba biti najmanje 5 dana nakon prethodne doze kako slijedi: - Hospitalizirati bolesnike za primjenu sljedeće doze lijeka Ordspiono. - Za CRS koji se javi 1. dana 1. ciklusa ili 2. dana 1 ciklusa treba ponoviti doze lijeka Ordspiono od 0,2 mg odnosno 0,5 mg. - Za CRS koji se javi 8. dana 1. ciklusa ili kasnije, smanjiti dozu na 50 % posljednje primijenjene doze. - Ako nema rekurencije, provesti postupno povećanje doze (ako je primjenjivo) i nastaviti s primjenom prema tablici 2. - Ako dođe do rekurencije CRS-a, zbrinuti prema smjernicama u ovoj tablici. Ako je CRS refraktoran na deksametazon i tocilizumab: - Razmotriti zamjensku anticitokinsku terapiju i/ili zamjensku imunosupresivnu terapiju.
4. stupanj	Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ plus: hipotenzija koja zahtijeva više vazopresora (bez vazopresina) i/ili hipoksija koja zahtijeva ventilaciju s pozitivnim tlakom u dišnim putevima (npr. ventilacijska potpora s kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putevima [engl. <i>continuous positive airway pressure</i> , CPAP], ventilacijska potpora s dvofaznim pozitivnim tlakom u dišnim putevima [engl. <i>bilevel positive airway pressure</i> , BiPAP], intubacija i mehanička ventilacija).	- Trajno prekinuti primjenu lijeka Ordspiono. - Provesti zbrinjavanje CRS-a primjenom deksametazona^f i/ili tocilizumaba^c te pružiti potpurnu terapiju, što može uključivati intenzivnu skrb. Ako je CRS refraktoran na deksametazon i tocilizumab: - Razmotriti zamjensku anticitokinsku terapiju i/ili zamjensku imunosupresivnu terapiju.

^a Prema kriterijima konsenzusa Američkog udruženja za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) za ocjenjivanje stupnja težine CRS-a (Lee et al., 2019.).

^b Deksametazon treba primijeniti intravenskim putem u dozi od 10 do 20 mg na dan (ili ekvivalent).

^c Tocilizumab u dozi od 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (ne smije se premašiti 800 mg po dozi) po potrebi za zbrinjavanje CRS-a.

^d Ako postoji odgoda doze, informacije o ponovnom započinjanju primjene lijeka Ordspiono nakon odgoda doze vidjeti u tablici 3.

^e Niski protok kisika definira se kao protok kisika < 6 l/minuti; visoki protok kisika definira se kao protok kisika ≥ 6 l/minuti.

^f Deksametazon treba primjenjivati u dozi od 10 do 20 mg intravenski svakih 6 sati.

Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava (engl. *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) potrebno je razmotriti neurološku procjenu i isključiti druge uzroke neuroloških simptoma. Potrebno je pružiti potpurnu terapiju, koja može uključivati intenzivnu skrb.

U tablici 5 navedene su preporuke za zbrinjavanje ICANS-a. U tablicu 6 uključene su preporuke za zbrinjavanje neurološke toksičnosti isključujući ICANS, pored drugih nuspojava.

Tablica 5: Preporuke za zbrinjavanje ICANS-a

Stupanj ^{a,b}	Prisutni simptomi ^b	Postupci
1. stupanj	ICE rezultat ^c 7 – 9 ili smanjena razina svijesti: budi se spontano	Prekinuti primjenu lijeka Ordspono dok se ICANS ne povuče.^d - Potporna skrb: - Nadzirati neurološke simptome. - Razmotriti neurološku konzultaciju i snimanje, kako je klinički indicirano. - Razmotriti profilaksu napadaja nesedativnim lijekovima protiv napadaja (poput levetiracetama). - Razmotriti primjenu deksametazona. Ako je u pitanju istodobni CRS, također liječiti tocilizumabom.^e
2. stupanj	ICE rezultat ^c 3 – 6 ili smanjena razina svijesti: budi se na poziv	Prekinuti primjenu lijeka Ordspono dok se ICANS ne povuče.^d - Potporna skrb kao za 1. stupanj. - Primijeniti 1 dozu deksametazona od 10 mg intravenski i ponovno procijeniti. Ponoviti svakih 6 do 12 sati prema potrebi do povlačenja ili povratka na početno stanje. Ako je u pitanju istodobni CRS, također liječiti tocilizumabom.^e
3. stupanj	ICE rezultat ^c 0 – 2 ili smanjena razina svijesti: budi se samo na taktilni podražaj, ili napadaji, ili: - svaki klinički napadaj, žarišni ili generalizirani, koji se brzo povlači, ili - nekonvulzivni napadaji na elektroencefalogramu (EEG) koji se	Trajno prekinuti primjenu lijeka Ordspono. - Potporna skrb kao za 1. stupanj. - Primijeniti deksametazon u dozi od 10 mg intravenski svakih 6 sati ili metilprednizolon u dozi od 1 mg/kg intravenski svakih 12 sati.^f Ako je u pitanju istodobni CRS, također liječiti tocilizumabom.^e

Stupanj ^{a,b}	Prisutni simptomi ^b	Postupci
	povlače uz intervenciju, ili povišeni intrakranijalni tlak (engl. <i>intracranial pressure</i>, ICP): žarišni/lokalni edem na snimci živčanog sustava	
4. stupanj	ICE rezultat^c 0 ili smanjena razina svijesti: - bolesnik se ne može probuditi ili su potrebni snažni ili ponovljajući taktilni podražaji da se probudi, ili - stupor ili koma, ili napadaji, ili: - po život opasan produženi napadaj (> 5 minuta) ili - ponovljajući klinički napadaji ili električna izbijanja bez povratka na početno stanje između njih, ili motorički nalazi: - duboka fokalna motorička slabost poput hemipareze ili parapareze ili povišen intrakranijalni tlak (ICP) / cerebralni edem, sa znakovima/simptomima kao što su: - difuzni cerebralni edem na snimkama živčanog sustava, ili - decerebracijski ili dekortikacijski položaj, ili - kljenut 6. kranijalnog živca, ili - papiloedem, ili - Cushingova trijada	Trajno prekinuti primjenu lijeka Ordspono. - Razmotriti njegu u jedinici intenzivne skrbi kako je klinički indicirano, razmotriti mehaničku ventilaciju za zaštitu dišnih puteva. - Potporna skrb kao za 1. stupanj. - Kortikosteroidi u visokim dozama.^{f, g} - Ako je u pitanju povišeni intrakranijalni tlak (ICP) / cerebralni edem, slijediti mjere standardne skrbi za kontrolu ICP-a; razmotriti neurokiruršku konzultaciju. Ako je u pitanju istodobni CRS, također liječiti tocilizumabom.^e

Stupanj ^{a,b}	Prisutni simptomi ^b	Postupci
^a	Stupanj ICANS-a prema kriterijima ASTCT ICANS konsenzusa.	
^b	Stupanj ICANS-a određen je prema najtežem događaju (ICE rezultat, razina svijesti, napadaji, motorički nalazi, povišen ICP / cerebralni edem) koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku.	
^c	Ako se bolesnik može probuditi i podvrgnuti ICE procjeni, procijeniti: orijentiranost (orijentiranost u vezi s godinom, mjesecom, gradom, bolnicom = 4 boda); imenovanje (imenovanje 3 predmeta npr. pokazati sat, olovku, gumb = 3 boda); praćenje naredbi (npr. „pokažite mi 2 prsta” ili „zatvorite oči i isplazite jezik” = 1 bod); pisanje (sposobnost pisanja standardne rečenice = 1 bod) i pozornost (brojanje unatrag od 100 po deset = 1 bod). Ako se bolesnik ne može probuditi i podvrgnuti ICE procjeni (ICANS 4. stupnja) = 0 bodova.	
^d	Ako postoji odgoda doze, informacije o ponovnom započinjanju primjene lijeka Ordspono nakon odgode doza vidjeti u tablici 3.	
^e	Tocilizumab u dozi od 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (ne smije se premašiti 800 mg po dozi).	
^f	Preporučuje se profilaksa antimikoticima u bolesnika koji primaju kortikosteroide za liječenje CRS-a i/ili neurološke toksičnosti, kako je klinički indicirano.	
^g	Na primjer, metilprednizolon u dozi od 1000 mg na dan intravenski tijekom 3 dana, a nakon toga brzo postupno smanjenje doze.	

Druge nuspojave

Tablica 6: Prilagodbe doze za druge nuspojave

Nuspojava	Težina	Izmjene doze lijeka Ordspono
Reakcije povezane s infuzijom	2. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu i zbrinuti na odgovarajući način. Nastaviti s primjenom pri brzini infuzije od 50 % i povećavati ovisno o podnošljivosti.
	3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu i zbrinuti u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Nakon povlačenja događaja pričekati 24 sata i ponoviti dozu (smanjite za 50 % za doze ≥ 2 mg).
	4. stupanj	Trajno prekinuti primjenu.
Infekcije	Od 1. do 4. stupnja	Prekinuti primjenu lijeka Ordspono u bolesnika s aktivnom infekcijom dok se infekcija ne povuče. ^a Kod 4. stupnja razmotriti trajni prekid primjene lijeka Ordspono. ^a
Neurološka toksičnost isključujući ICANS	2. ^b i 3. stupanj	Prekinuti primjenu lijeka Ordspono dok se simptomi neurološke toksičnosti ne povuku do 1. stupnja ili na početno stanje. Pružiti potpurnu terapiju i razmotriti neurološku procjenu.
	4. stupanj	Trajno prekinuti primjenu lijeka Ordspono.
Sindrom lize tumora	3. i 4. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Ordspono i zbrinuti nuspojavu u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Nakon potpunog povlačenja: • kod doza $\leq 0,5$ mg, ponovno započeti s 0,2 mg (1. ciklus, 1. dan). Ako nema rekurencije, nastaviti slijediti raspored doziranja prema tablici 2. • kod doza ≥ 2 mg, nastaviti s primjenom doze smanjene na 50 % posljednje primijenjene doze.

Nuspojava	Težina	Izmjene doze lijeka Ordspono
		Ako nema rekurencije, nastaviti slijediti raspored doziranja prema tablici 2 bez preskakanja doza. • ako se TLS ponovno javi, zbrinuti prema smjernicama u ovoj tablici. Primjenjivati doze u razmaku od najmanje 2 dana do kraja 1. ciklusa.
Neutropenija	Apsolutni broj neutrofila manji od $0,5 \times 10^9/l$	Prekinuti primjenu lijeka Ordspono dok apsolutni broj neutrofila ne bude $0,5 \times 10^9/l$ ili veći. ^a
Trombocitopenija	Broj trombocita manji od $50 \times 10^9/l$	Prekinuti primjenu lijeka Ordspono dok broj trombocita ne bude $50 \times 10^9/l$ ili veći. ^a
Druge nuspojave	Druge nuspojave 3. stupnja	Prekinuti primjenu lijeka Ordspono do potpunog povlačenja, do povlačenja na 1. stupanj ili na početno stanje, a zatim nastaviti doziranje. ^a
	Druge nuspojave 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu. Bolesnici s prolaznim odstupanjima u laboratorijskim vrijednostima 4. stupnja mogu nastaviti s liječenjem ^a nakon povlačenja na 1. stupanj ili na početno stanje.
Nuspojave su ocijenjene na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, NCI CTCAE), verzija 4.03 u ispitivanju 1333 i verzija 5.0 u ispitivanju 1625. ^a Ako postoji odgoda doze, vidjeti tablicu 3 za preporuke o ponovnom započinjanju primjene lijeka Ordspono nakon odgoda doze. ^b Prije donošenja odluke o privremenom prekidu primjene lijeka Ordspono treba razmotriti vrstu neurološke toksičnosti.		

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Lijek Ordspono nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin od > 3 do $10 \times \text{GGN}$ i bilo koja vrijednost AST-a). Ne mogu se dati preporuke za doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ordspono u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ordspono je namijenjen samo za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

- U prvom ciklusu lijek Ordspono primjenjuje se kao infuzija u trajanju od 4 sata. Ako se lijek Ordspono podnosi 1. dana 2. ciklusa, vrijeme infuzije može se skratiti na 1 sat za sve naredne doze. Vidjeti tablicu 2.
- Ordspono treba primijeniti kao intravensku infuziju kroz zasebnu infuzijsku liniju.
- Ordspono se ne smije primjenjivati kao brza intravenska injekcija ili bolus.
- Vidjeti tablicu 1 za premedikaciju i postmedikaciju.

- Za doze koje se ne podnose, vidjeti smjernice za zbrinjavanje u tablicama 4, 5 i 6.

Ordspono se mora razrijediti primjenom aseptične tehnike.

Za upute o razrjeđivanju lijeka Ordspono prije primjene vidjeti dio 6.6. Kompatibilni materijali za cjevčice također su navedeni u dijelu 6.6. Preporučuje se uporaba poli(etersulfonskog) (PES) filtra od 0,2 mikrometra ili 5 mikrometara.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. Ako se u slučajevima navedenim u dijelu 6.6 koristi otopina albumina (ljudskog), naziv i broj serije treba jasno evidentirati kako bi se osigurala potpuna sljedivost.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS) i reakcije povezane s infuzijom (IRR)

Ordspono može izazvati sindrom otpuštanja citokina (CRS), koji može biti ozbiljan ili opasan po život (vidjeti dio 4.8).

Klinički znakovi i simptomi CRS-a uključivali su, ali nisu bili ograničeni na, vrućicu, hipotenziju, hipoksiju, tahikardiju, zimicu, dispneju i glavobolju. CRS se pretežno javljao u 1. ciklusu. U bolesnika u kojih se javio CRS opaženo je prolazno povišenje vrijednosti jetrenih enzima. Vidjeti dijelove 4.2 i 4.8 za smjernice za nadzor i zbrinjavanje CRS-a.

Potrebno je započeti terapiju prema rasporedu postupnog povećanja doza, primijeniti premedikaciju radi smanjenja rizika od CRS-a, a bolesnike treba nadzirati na odgovarajući način na pojavu CRS-a nakon primjene lijeka Ordspono. Raspored postupnog povećanja doze i primjena premedikacije utvrđeni su za smanjenje rizika od pojave CRS-a i potrebno je pridržavati ih se (vidjeti dio 4.2).

Nadzor i zbrinjavanje CRS-a

Bolesnike treba nadzirati na pojavu znakova i simptoma CRS-a tijekom i nakon primjene lijeka Ordspono radi neposrednog zbrinjavanja i bolesnici trebaju ostati u blizini kvalificirane zdravstvene ustanove još najmanje 24 sata nakon primjene svake doze u okviru režima postupnog povećanja doze lijeka Ordspono i nakon prve pune doze. Na prvi znak CRS-a odmah treba procijeniti je li potrebna hospitalizacija bolesnika, zbrinjavanje provesti prema smjernicama navedenim u tablici 4 i primijeniti potpunu skrb; privremeno ili trajno prekinuti primjenu lijeka Ordspono ovisno o težini. Bolesnike treba uputiti da potraže hitnu liječničku pomoć ako se u bilo kojem trenutku pojave znakovi ili simptomi CRS-a.

Bolesnike u kojih se javi CRS (ili druge nuspojave koje smanjuju razinu svijesti) treba procijeniti i savjetovati im da ne upravljaju vozilima i da se suzdrže od upravljanja teškim ili potencijalno opasnim strojevima dok se nuspojava ne povuče (vidjeti dio 4.7).

Neke manifestacije reakcija povezanih s infuzijom (IRR) možda se neće klinički razlikovati od manifestacija CRS-a. U slučaju IRR-a, privremeno prekinuti primjenu, usporiti brzinu infuzije ili trajno prekinuti primjenu lijeka Ordspono ovisno o težini reakcije (vidjeti dio 4.2).

Ozbiljne infekcije

Ordspono može izazvati ozbiljne ili smrtonosne infekcije (vidjeti dio 4.8).

Nadzor i zbrinjavanje ozbiljnih infekcija

Bolesnike treba prije i tijekom liječenja lijekom Ordspono nadzirati na pojavu potencijalnih bakterijskih, gljivičnih i novih ili reaktiviranih virusnih infekcija te ih liječiti na odgovarajući način. Ordspono se ne smije primjenjivati ako je prisutna aktivna infekcija. Potreban je oprez pri razmatranju primjene lijeka Ordspono u bolesnika s rekurentnim ili kroničnim infekcijama u anamnezi. Po potrebi primijeniti profilaktičke antimikrobne lijekove.

Za sve bolesnike preporučuje se profilaktičko liječenje pneumonije izazvane gljivicom *Pneumocystis jirovecii* (engl. *Pneumocystis jirovecii pneumonia*, PJP). Preporučuje se profilaktičko liječenje za bolesnike s infekcijama virusom herpesa i citomegalovirusom (CMV) u anamnezi. Preporučuje se antivirusno liječenje za bolesnike s pozitivnim površinskim antigenom hepatitisa B, protutijelom na jezgru hepatitisa B i/ili mjerljivim virusnim opterećenjem. Treba razmotriti primjenu intravenskog imunoglobulina (IVIG) prema smjernicama.

Febrilna neutropenija prijavljena je tijekom liječenja lijekom Ordspono. U slučaju febrilne neutropenije treba provesti procjenu bolesnika na infekciju i zbrinuti ih antibioticima, tekućinama i drugim oblicima potporne skrbi, u skladu s lokalnim smjernicama.

Privremeno prekinuti primjenu lijeka Ordspono ili razmotriti trajni prekid primjene lijeka Ordspono ovisno o težini (vidjeti dio 4.2).

Neurološka toksičnost

Nakon primjene lijeka Ordspono javile su se neurološke toksičnosti, kao što su sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava (ICANS), afazija i encefalopatija, koje mogu biti ozbiljne.

Nadzor i zbrinjavanje neuroloških toksičnosti

Bolesnike treba nadzirati na pojavu znakova i simptoma neurološke toksičnosti, procijeniti ih i pružiti im potpurnu skrb; privremeno ili trajno prekinuti primjenu lijeka Ordspono ovisno o težini (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike treba savjetovati da zatraže liječničku pomoć u slučaju pojave znakova ili simptoma neurološke toksičnosti.

Sindrom lize tumora (TLS)

TLS je prijavljen u bolesnika koji su primali Ordspono (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s velikim tumorskim opterećenjem, brzo proliferirajućim tumorima ili smanjenom bubrežnom funkcijom izloženi su većem riziku od sindroma lize tumora. Bolesnici izloženi povećanom riziku od TLS-a trebaju biti odgovarajuće hidrirani i primati lijekove za profilaksu hiperuricemije (npr. alopurinol ili razburikazu) prije primjene lijeka Ordspono.

Nadzor i zbrinjavanje TLS-a

Bolesnike treba nadzirati radi moguće pojave znakova i simptoma TLS-a, uključujući biokemijske pretrage krvi, a sve nove abnormalnosti treba odmah zbrinuti.

Pneumonitis / intersticijska bolest pluća (engl. *interstitial lung disease*, ILD)

Pneumonitis/ILD, koji može biti opasan za život ili smrtonosan, prijavljen je u bolesnika koji su primali Ordspono i treba ga razmotriti u slučaju respiratornih simptoma bez uzročnog patogena.

Razbuktavanje tumora

Razbuktavanje tumora (engl. *tumour flare*) prijavljeno je u bolesnika koji primaju lijek Ordspono (vidjeti dio 4.8). Manifestacije mogu uključivati lokaliziranu bol i oticanje. Potrebno je pratiti

bolesnike koji se liječe lijekom Ordspono i ocijeniti moguće razbuktavanje tumora na kritičnim anatomskim mjestima.

Kartica za bolesnika

Kartica za bolesnika opisuje uobičajene znakove i simptome CRS-a i neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, te sadrži upute o tome kada bolesnik treba hitno potražiti liječničku pomoć. Liječnik koji propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima terapije lijekom Ordspono. Bolesnicima treba dati karticu za bolesnika, uputiti ih da je uvijek nose sa sobom i pokažu je svim svojim zdravstvenim radnicima.

Imunizacija

Živa i/ili živa atenuirana cjepiva ne smiju se davati istodobno s lijekom Ordspono. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika koji su nedavno primili živa cjepiva.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži polisorbat 80 koji može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Uvođenje liječenja lijekom Ordspono uzrokuje prolazno povišenje citokina koje može potisnuti aktivnosti enzima CYP450. Rizik je najveći tijekom 1. ciklusa u bolesnika koji istodobno primaju supstrate CYP450, osobito one uskog terapijskog indeksa (npr. varfarin, ciklosporin ili teofilin). Pri uvođenju terapije lijekom Ordspono u bolesnika koji se liječe supstratima CYP450 uskog terapijskog indeksa potrebno je razmotriti terapijsko nadziranje njihove koncentracije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Ordspono i još najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Ordspono u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne ili razvojne toksičnosti odronekstamaba na životinjama. Poznato je da ljudski imunoglobulin G (IgG) prolazi kroz posteljicu; stoga odronekstamab ima potencijal da se prenese s majke na plod u razvoju. Na temelju mehanizma djelovanja, odronekstamab može uzrokovati oštećenje ploda, uključujući limfocitopeniju B-stanica kada se primjenjuje u trudnica (vidjeti dio 5.1). Primjena lijeka Ordspono ne preporučuje se tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti odronekstamaba u majčinom mlijeku, učincima na dojenčce ili učincima na proizvodnju mlijeka. Poznato je da se ljudski IgG može izlučivati u majčino mlijeko. Ženama treba savjetovati da ne doje tijekom liječenja lijekom Ordspono i još najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze zbog potencijalnog rizika od ozbiljnih nuspojava u dojenčadi.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju odronekstamaba na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na reproduktivne organe mužjaka ili ženki, kao ni na parametre plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ordspono malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike u kojih se javi CRS (ili druge nuspojave koje smanjuju razinu svijesti) treba procijeniti i savjetovati im da ne upravljaju vozilima i da se suzdrže od upravljanja teškim ili potencijalno opasnim strojevima dok se nuspojava ne povuče.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su sindrom otpuštanja citokina (54 %), neutropenija (41 %), pireksija (39 %), anemija (38 %), trombocitopenija (27 %), proljev (24 %) i bolest COVID-19 (22 %).

Najčešće teške nuspojave (≥ 3 . stupanj prema kriterijima NCI CTCAE) bile su neutropenija (34 %), anemija (19 %), trombocitopenija (13 %), limfopenija (12 %), pneumonija (10 %), leukopenija (9 %), bolest COVID-19 (8 %), hipokalijemija (6 %) i hiperglikemija (5 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su sindrom otpuštanja citokina (14 %), pneumonija (9 %), bolest COVID-19 (9 %) i pireksija (6 %).

Učestalost prekida primjene infuzije lijeka Ordspono zbog nuspojava iznosila je 16 %.

Učestalost prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 14 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su bolest COVID-19 (2,4 %), pneumonija (1,3 %) i encefalopatija (0,8 %).

Tablični popis nuspojava

Osim ako nije drugačije navedeno, učestalost nuspojava temelji se na učestalosti nuspojava svih uzroka utvrđenih u objedinjenoj populaciji za procjenu sigurnosti od 372 bolesnika koji su primali odronekstamab kao jedini lijek u dva otvorena, multicentrična ispitivanja (ispitivanju 1333 i ispitivanju 1625), uključujući 153 bolesnika s r/r FL-om i 219 bolesnika s r/r DLBCL-om. Medijan izloženosti odronekstamabu iznosio je 20,4 tjedana (raspon: od 0,4 do 195,7 tjedana) (vidjeti dio 5.1).

Tijekom razvoja korištena su dva različita režima postupnog povećanja doze. Režim postupnog povećanja doze izmijenjen je kako bi se smanjio rizik od pojave CRS-a nakon što je u ispitivanje uključeno 175 bolesnika (74 s r/r FL-om i 101 s r/r DLBCL-om). Podaci za CRS i IRR prijavljeni su u 197 bolesnika (79 s r/r FL-om i 118 s r/r DLBCL-om) koji su primali preporučeni režim postupnog povećanja doze.

Nuspojave su navedene u nastavku u tablici 7 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj kategoriji učestalosti nuspojave su prikazane opadajućim redoslijedom učestalosti prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenom pojmu.

Tablica 7: Nuspojave u bolesnika liječenih lijekom Ordspono

Klasifikacija organskih sustava preporučeni pojam	Svi stupnjevi	3. ili 4. stupanj
Infekcije i infestacije		
infekcija bolešću COVID-19 ^a	vrlo često	često

pneumonija ^b	vrlo često	vrlo često
citomegalovirusna infekcija ^c	vrlo često	često
infekcija gornjeg dišnog sustava ^d	vrlo često	manje često
infekcija mokraćnog sustava	vrlo često	često
infekcija virusom herpesa ^e	vrlo često	često
infekcija dišnog sustava ^f	često	često
gljivična infekcija ^g	često	manje često
sinusitis	često	manje često
sepsa ^h	često	često
bakterijemija	često	često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		
razbuktavanje tumora ⁱ	često	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
anemija	vrlo često	vrlo često
neutropenija	vrlo često	vrlo često
trombocitopenija	vrlo često	vrlo često
leukopenija	vrlo često	često
limfopenija	vrlo često	vrlo često
febrilna neutropenija	često	često
Poremećaji imunosnog sustava		
sindrom otpuštanja citokina ^j	vrlo često	često
Poremećaji metabolizma i prehrane		
hipokalijemija	vrlo često	često
smanjen apetit	vrlo često	manje često
hiperglikemija	vrlo često	često
hiponatrijemija	vrlo često	često
hipofosfatemija	vrlo često	često
hipomagnezijemija	često	nije prijavljeno
hipoalbuminemija	često	manje često
sindrom lize tumora	manje često	manje često
Psijatrijski poremećaji		
nesanica	vrlo često	manje često
promjene mentalnog stanja ^k	često	često
Poremećaji živčanog sustava		
glavobolja	vrlo često	manje često
periferna neuropatija	često	manje često
afazija ^l	manje često	manje često
neurotoksičnost	manje često	manje često
sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunosnog sustava ^m	manje često	nije prijavljeno
Srčani poremećaji		
tahikardija	često	često
Krvožilni poremećaji		
hipotenzija	vrlo često	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
kašalj	vrlo često	nije prijavljeno
dispneja	vrlo često	manje često
intersticijska bolest pluća	često	često

Poremećaji probavnog sustava		
proljev	vrlo često	često
mučnina	vrlo često	manje često
bol u abdomenu ⁿ	vrlo često	često
konstipacija	vrlo često	nije prijavljeno
povraćanje	vrlo često	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
osip ^o	vrlo često	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
mišićno-koštana bol	vrlo često	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
pireksija	vrlo često	često
umor ^p	vrlo često	često
edem ^q	vrlo često	često
Pretrage		
povišena vrijednost alanin aminotransferaze	vrlo često	često
povišena vrijednost aspartat aminotransferaze	vrlo često	često
povišena vrijednost gama-glutamilttransferaze	često	često
povišena vrijednost bilirubina u krvi	često	često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		
reakcija povezana s infuzijom ^l	vrlo često	često
Stupanj težine nuspojava određen je na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (NCI CTCAE), verzije 4.03 u ispitivanju 1333 i verzije 5.0 u ispitivanju 1625. Stupanj težine CRS-a određen je na temelju kriterija konsenzusa Američkog udruženja za transplantaciju i staničnu terapiju (ASTCT) (Lee et al., 2019.). ^a Uključuje bolest COVID-19 i pneumoniju izazvanu bolešću COVID-19. ^b Uključuje bakterijsku, gljivičnu i virusnu pneumoniju, uključujući CMV i PJP. ^c Uključuje CMV infekcije, reaktivacije i viremiju. ^d Uključuje nazofaringitis, infekciju gornjeg dišnog sustava i virusnu infekciju gornjeg dišnog sustava. ^e Uključuje infekciju virusom herpesa i herpes zoster. ^f Uključuje bakterijske i virusne infekcije. ^g Uključuje sistemske gljivične infekcije, gljivične infekcije sluznice i gljivične infekcije kože. ^h Uključuje bakterijsku sepsu, sepsu izazvanu bakterijom <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, sepsu i septički šok. ⁱ Razbuktavanje tumora uključuje razbuktavanje tumora, bol prouzročenu tumorom i bol prouzročenu rakom. ^j Događaji CRS-a i IRR-a prijavljeni su po nahodaenju ispitivača uz smjernice koje se temelje na vremenu pojave od početka infuzije. Podaci za ove slučajeve prijavljeni su u bolesnika liječenih preporučenim režimom postupnog povećanja doze (N = 197). ^k Uključuje promjene mentalnog stanja, kognitivni poremećaj, encefalopatiju, somnolenciju, stanje konfuzije, poremećaj pažnje i dezorijentiranost. ^l Uključuje afaziju i dizatriju. ^m Nije provedeno sustavno ocjenjivanje encefalopatije povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava (engl. <i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy</i>, ICE). ⁿ Uključuje distenziju abdomena, nelagodu u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena i bol u gornjem dijelu abdomena. ^o Uključuje dermatitis, eritem, makulo-papularni osip, pruritični osip i toksičnu erupciju kože. ^p Uključuje asteniju, umor, slabost, malaksalost i letargiju. ^q Uključuje lokalizirani edem, generalizirani edem i plućni edem.		

Opis odabranih nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

U bolesnika s r/r FL-om koji su primali preporučeni režim postupnog povećanja doze, stopa CRS-a bila je 58 %, što uključuje CRS 1. stupnja (47 %), CRS 2. stupnja (10 %) i CRS 3. stupnja (1,3 %). Rekurentni CRS javio se u 32 % bolesnika s r/r FL-om. U bolesnika s r/r DLBCL-om koji su primali preporučeni režim postupnog povećanja doze, stopa CRS-a bila je 52 %, što uključuje CRS 1. stupnja (35 %), CRS 2. stupnja (16 %) i CRS 3. stupnja (0,8 %). Rekurentni CRS javio se u 20 % bolesnika s r/r DLBCL-om.

Među bolesnicima s r/r FL-om ili r/r DLBCL-om (kombinirano) koji su primali preporučeni režim postupnog povećanja doze, u 24 % bolesnika CRS se javio nakon 1. ili 2. dana 1. ciklusa, u 29 % bolesnika CRS se javio nakon 8. ili 9. dana 1. ciklusa, a u 26 % bolesnika CRS se javio nakon 15. ili 16. dana 1. ciklusa. Od 2. ciklusa nadalje, CRS se javio u 22 % bolesnika. Od 3. ciklusa nadalje, CRS se javio u 4,6 % bolesnika. Uz kontinuirano doziranje lijeka Ordspono, incidencija i težina CRS-a su se smanjile.

Među bolesnicima u kojih se javio CRS, u 96 % događaj CRS-a se prvi put javio tijekom postupnog povećanja doze ili nakon prve doze od 80 mg za r/r FL ili doze od 160 mg za r/r DLBCL; u 3,7 % događaj CRS-a se prvi put javio nakon druge doze od 80 mg za r/r FL ili doze od 160 mg za r/r DLBCL.

Medijan vremena do nastupa CRS-a od završetka infuzije za sve doze u kombiniranoj skupini bolesnika liječenih preporučenim režimom postupnog povećanja doze iznosio je 19,8 sati (raspon: od -3,4 sata do 9 dana). Medijan vremena do nastupa CRS-a od završetka infuzije 1. dana ili 2. dana 1. ciklusa iznosio je 6 sati (raspon: od -2,4 sata do 4 dana), 8. dana ili 9. dana 1. ciklusa iznosio je 22 sata (raspon: od 3,7 sati do 5 dana), a 15. dana ili 16. dana 1. ciklusa iznosio je 22 sata (raspon: od -3,4 sata do 9 dana). Prolazne povišene vrijednosti jetrenih enzima (ALT ili AST > 3 x GGN) javile su se istodobno s CRS-om u 6,5 % bolesnika s CRS-om. U jednog (0,5 %) je bolesnika trajno prekinuto liječenje zbog CRS-a.

U 99 % slučajeva CRS se povukao, a medijan trajanja CRS-a iznosio je 2 dana (raspon: od 1 do 10 dana).

Dvadeset četiri (24) % bolesnika liječenih preporučenim režimom postupnog povećanja doze primalo je tocilizumab, 26 % primalo je kortikosteroide, a 13 % je primalo i tocilizumab i kortikosteroide za liječenje CRS-a.

Među bolesnicima liječenim preporučenim režimom postupnog povećanja doze do hospitalizacije zbog CRS-a došlo je u 14 % bolesnika, a medijan trajanja bio je 2,0 dana (raspon: od 1,0 do 9,0 dana).

Ozbiljne infekcije

Od 153 bolesnika s r/r FL-om koji su primali lijek Ordspono, ozbiljne infekcije javile su se u 44 %, od čega su se infekcije 3. stupnja javile u 27 %, a infekcije 4. stupnja u 2,6 % bolesnika. Infekcije sa smrtnim ishodom unutar 90 dana od posljednje doze javile su se u 8 % (13/153) bolesnika, a od tih infekcija je 62 % (8/13) bilo zbog infekcije bolešću COVID-19. Najčešće ozbiljne infekcije 3. ili višeg stupnja prema ozbiljnosti bile su bolest COVID-19 (9 %), pneumonija (8 %), pneumonija izazvana bolešću COVID-19 (7 %), citomegalovirusna infekcija (3,3 %), infekcija mokraćnog sustava (2,6 %), sepsa (2,6 %) i reaktivacija citomegalovirusne infekcije (2,0 %).

Od 219 bolesnika s r/r DLBCL-om koji su primali lijek Ordspono, ozbiljne infekcije javile su se u 33 %, od čega su se infekcije 3. stupnja javile u 20 %, a infekcije 4. stupnja u 0,9 % bolesnika. Infekcije sa smrtnim ishodom unutar 90 dana od posljednje doze javile su se u 9 % (19/219) bolesnika,

a od tih infekcija je 42 % (8/19) bilo zbog infekcije bolešću COVID-19. Najčešće ozbiljne infekcije 3. ili višeg stupnja prema ozbiljnosti bile su pneumonija (10 %), bolest COVID-19 (6 %), pneumonija izazvana gljivicom *Pneumocystis jirovecii* (3,7 %), sepsa (3,2 %) i pneumonija izazvana bolešću COVID-19 (2,7 %).

Neurološka toksičnost

Među 372 bolesnika s r/r FL-om ili r/r DLBCL-om koji su primali lijek Ordspono, najčešće neurološke toksičnosti bilo kojeg stupnja bile su glavobolja (13 %), omaglica (8 %), anksioznost (4,3 %) i stanje konfuzije (3,5 %) te encefalopatija (3 %). Neurološke nuspojave 3. ili 4. stupnja javile su se u 7 % bolesnika. Događaj ICANS-a (2. stupnja) prijavljen je u jednog bolesnika (0,3 %).

Sindrom lize tumora

Među 372 bolesnika s r/r FL-om ili r/r DLBCL-om koji su primali lijek Ordspono, TLS je prijavljen u 0,5 % bolesnika (N = 2); oba događaja bila su 3. stupnja. U ovim slučajevima TLS se javio 2. i 7. dana i u oba slučaja se povukao unutar 2 dana.

Razbuktavanje tumora

Među 372 bolesnika s r/r FL-om ili r/r DLBCL-om koji su primali Ordspono, razbuktavanje tumora zabilježeno je u 3,5 % bolesnika (N = 13); događaji 3. stupnja javili su se u 0,8 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 3 dana (raspon od 1 do 8 dana), a medijan trajanja bio je 3 dana (raspon od 1 do 70 dana).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje, prilikom primjene doza dvostruko većih od preporučene doze, prijavljeno je u bolesnika koji su uzimali lijek Ordspono. Neki su bolesnici imali simptome u skladu s poznatim rizicima lijeka Ordspono (vidjeti dio 4.8). U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo nadzirati na pojavu znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici; ostala monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX34

Mehanizam djelovanja

Odronekstamab je ljudsko IgG4 bispecifično protutijelo koje se veže za CD20, površinski antigen B-stanica prisutan na normalnim i zloćudnim B-stanicama, te za CD3, antigen T-stanica povezan s T-staničnim receptorskim kompleksom. Istovremeno vezivanje odronekstamaba za oba antigena dovodi do formiranja sinapse između T-stanice i stanice koja eksprimira CD20, što rezultira aktivacijom T-stanice i generiranjem poliklonskog citotoksičnog odgovora T-stanice, a to dovodi do preusmjerenja T-stanica na lizu ciljnih stanica, uključujući zloćudne B-stanice.

Farmakodinamički učinci

Broj cirkulirajućih B-stanica

Nakon primjene preporučenih doza odronekstamaba, medijan cirkulirajućih B-stanica smanjio se na nemjerljive razine (< 1 stanica/mikrolitar) do 4. tjedna (1. dan 2. ciklusa, nakon prve doze od 80 mg za r/r FL ili doze od 160 mg za r/r DLBCL primijenjene u bolesnika koji su imali mjerljive B-stanice na početku liječenja). Deplecija B-stanica je održana dok su bolesnici primali terapiju.

Koncentracija citokina

Izmjerene su koncentracije citokina (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α i IFN- γ) u serumu. Opaženo je prolazno povišenje cirkulirajućih citokina pri dozi od 0,2 mg i višim dozama. Nakon primjene preporučenog režima postupnog povećanja doze odronekstamaba, najveće povišenje sistemskih koncentracija citokina opaženo je unutar 24 sata nakon svake intravenske infuzije u 1. ciklusu, obično u prva dva tjedna. Povišene koncentracije citokina u pravilu su se vratile na početnu vrijednost prije sljedeće infuzije tijekom razdoblja postupnog povećanja doze (1. ciklus). Ograničeno otpuštanje citokina opaženo je nakon narednih doza.

Imunogenost

Tijekom liječenja u ispitivanju 1625 i ispitivanju 1333, protutijela na odronekstamab (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) otkrivena su u 1,5 % (6/400) bolesnika. Nisu opažena neutralizirajuća antitijela. Nisu opaženi dokazi o utjecaju ADA-e na farmakokinetiku ili sigurnost, no dostupni podaci su još uvijek ograničeni.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Relapsni ili refraktorni folikularni limfom (r/r FL)

Djelotvornost lijeka Ordspono procijenjena je u 128 bolesnika s r/r FL-om (na temelju klasifikacije SZO-a iz 2017.) u otvorenom, multicentričnom, nerandomiziranom ispitivanju s više kohorti: ispitivanju 1625. Ispitivanje je uključivalo odrasle bolesnike s histološki potvrđenim folikularnim limfomom stupnja 1 – 3a u kojih je bolest recidivirala ili postala refraktorna nakon najmanje 2 prethodne linije sistemske terapije, uključujući protutijelo na CD20 i alkilirajući lijek. Ovo ispitivanje uključivalo je bolesnike s adekvatnom funkcijom koštanom srži i organa. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici sa zahvaćenim središnjim živčanim sustavom (SŽS) ili prethodnom transplantacijom alogenih matičnih stanica.

Nakon postupnog povećanja doze u 1. ciklusu, bolesnici su primali 80 mg lijeka Ordspono tjedno do kraja 4. ciklusa, a zatim 160 mg lijeka Ordspono svaka 2 tjedna do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici kod kojih je održan potpuni odgovor (CR) tijekom 9 mjeseci prešli su s doze održavanja od 160 mg svaka 2 tjedna na 160 mg svaka 4 tjedna.

Medijan dobi 128 bolesnika s r/r FL-om u ispitivanju 1625 iznosio je 61 godinu (raspon: od 22 do 84), 38 % bolesnika imalo je 65 ili više godina, 53 % bolesnika bili su muškarci, 62 % bolesnika bili su bijelci, 27 % Azijati te je 51 % bolesnika imalo je funkcionalni status prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) 0, a 48 % bolesnika ECOG PS 1. Medijan broja prethodnih terapija bio je 3 (raspon: od 2 do 13), 72 % bolesnika imalo je bolest koja je bila refraktorna na posljednju liniju terapije, 74 % bilo je refraktorno na protutijelo na CD20 u ranijoj liniji terapije, a 42 % bilo je dvostruko refraktorno (na protutijelo na CD20 i alkilirajući lijek) u bilo kojoj liniji terapije. Četrnaest posto bolesnika prethodno je primalo inhibitor PI3K-a, 13 % prethodno je primalo lenalidomid u kombinaciji s rituksimabom, 26 % bolesnika imalo je rezultat prema Međunarodnom prognostičkom indeksu za folikularni limfom (engl. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*, FLIPI) od 2 (srednji), a 58 % imalo je FLIPI rezultat od 3 do 5 (visok), 14 % je imalo veliko opterećenje tumorskom masom, 49 % doživjelo je progresiju bolesti unutar 24 mjeseca (engl. *progression of disease within 24 months*, POD24), a 30 %

prethodno je imalo transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (engl. *hematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

Djelotvornost je utvrđena na temelju stope objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) kao primarne mjere ishoda djelotvornosti i trajanja odgovora (engl. *duration of response*, DOR) kao sekundarne mjere ishoda prema procjeni neovisnog odbora za procjenu (engl. *independent review committee*, IRC) primjenom Lugano kriterija iz 2014. (vidjeti tablicu 8).

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s r/r FL-om u ispitivanju 1625

Mjere ishoda djelotvornosti	Ordspono (N = 128)
Stopa objektivnog odgovora (ORR), % (n) (95 %-tni CI)	80 % (103) (73, 87)
Stopa potpunog odgovora (CR), % (n) (95 %-tni CI)	73 % (94) (65, 81)
Stopa djelomičnog odgovora (PR), % (n) (95 %-tni CI)	7 % (9) (3,3; 13)
Trajanje odgovora (DOR)^a	N = 103
Bolesnici s događajem, % (n)	42 % (43)
Medijan, mjeseci (95 %-tni CI)	23 (18, NP)
Trajanje potpunog odgovora (DOCR)^b	N = 94
Bolesnici s događajem, % (n)	38 % (36)
Medijan, mjeseci (95 %-tni CI)	25 (20, NP)
CI (engl. <i>confidence interval</i>) = interval pouzdanosti; NP = nije moguće procijeniti.	
^a DOR se definira kao vrijeme od prve pojave dokumentiranog PR-a ili CR-a pa sve dok bolesnik ne doživi događaj (dokumentirana progresija bolesti ili smrt iz bilo kojeg uzroka, ovisno o tome što nastupi prije).	
^b Trajanje potpunog odgovora (engl. <i>duration of complete response</i> , DOCR) definira se kao vrijeme od prve pojave dokumentiranog CR-a pa sve dok bolesnik ne doživi događaj (dokumentirana progresija bolesti ili smrt iz bilo kojeg uzroka, ovisno o tome što nastupi prije).	

Prva procjena odgovora obavljena je nakon 12 tjedana. Medijan vremena do prvog odgovora iznosio je 2,7 mjeseci (raspon: od 1,8 do 7,9 mjeseci), a medijan vremena do prvog potpunog odgovora iznosio je 2,7 mjeseci (raspon: od 2,3 do 7,9 mjeseci).

Medijan praćenja DOR-a iznosio je 17,6 mjeseci (95 %-tni CR: 14,8; 29 mjeseci).

Relapsni ili refraktorni difuzni B-velikostanični limfom (r/r DLBCL)

Djelotvornost lijeka Ordspono procijenjena je u 187 bolesnika s r/r DLBCL-om (na temelju klasifikacije SZO-a iz 2017.) u otvorenim, multicentričnim, nerandomiziranim ispitivanjima s više kohorti: ispitivanju 1625 (n = 127) i ispitivanju 1333 (n = 60). U oba su ispitivanja sudjelovali odrasli bolesnici s r/r DLBCL-om nakon primjene najmanje 2 prethodne linije sistemske terapije, uključujući protutijelo na CD20 i alkilirajući lijek. Ispitivanje 1333 uključivalo je bolesnike koji su doživjeli progresiju bolesti nakon terapije CAR-T stanicama. Oba ispitivanja uključivala su bolesnike s adekvatnom funkcijom koštane srži i organa. Iz oba ispitivanja bili su isključeni bolesnici sa zahvaćenim središnjim živčanim sustavom (SZŠ) ili prethodnom transplantacijom alogenih matičnih stanica.

Nakon postupnog povećanja doze u 1. ciklusu, bolesnici su liječeni lijekom Ordspono u dozi od 160 mg tjedno do kraja 4. ciklusa, a zatim u dozi od 320 mg svaka 2 tjedna do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici u kojih je održan CR tijekom 9 mjeseci prešli su sa 320 mg svaka 2 tjedna na 320 mg svaka 4 tjedna.

Ispitivanje 1625: r/r DLBCL koji nije prethodno liječen terapijom CAR-T stanicama

Medijan dobi 127 bolesnika s r/r DLBCL-om u ispitivanju 1625 iznosio je 67 godina (raspon: od 24 do 88), 57 % bolesnika imalo je 65 ili više godina, 60 % bolesnika bili su muškarci, 48 % bolesnika bili su bijelci, 42 % Azijati te je 32 % bolesnika imalo je ECOG PS 0, a 68 % bolesnika ECOG PS 1. Medijan broja prethodnih terapija bio je 2 (raspon: od 2 do 8). Dijagnoza je bila *de novo* DLBCL u 76 % bolesnika, DLBCL nastao transformacijom iz indolentnog limfoma u 19 % bolesnika te Richterova transformacija u 6 % bolesnika. Od tih bolesnika, 87 % imalo je bolest refraktornu na posljednju liniju terapije, 55 % imalo je primarnu refraktornu bolest, 91 % imalo je neodređen DLBCL (engl. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified*, DLBCL NOS), 9 % imalo je limfom B-stanica visokog stupnja s dvostrukom ili trostrukom preuredbom gena (MYC s preuredbom gena *BCL2* i/ili *BCL6*), 56 % imalo je rezultat prema Međunarodnom prognostičkom indeksu (engl. *International Prognostic Index*, IPI) od 3 (srednje visok) do 5 (visok), 44 % imalo je DLBCL aktiviranih B-stanica (ABC) / DLCL B-stanica ne-germinalnog centra (engl. *non-germinal center B-cell*, non-GCB), 78 % bilo je refraktorno na protutijelo na CD20 u ranijoj liniji terapije, 65 % bilo je dvostruko refraktorno (na protutijelo na CD20 i alkilirajući lijek) u bilo kojoj liniji terapije, a 17 % prethodno je imalo HSCT.

Djelotvornost je utvrđena na temelju stope objektivnog odgovora (ORR) kao primarne mjere ishoda djelotvornosti i trajanja odgovora (DOR) kao sekundarne mjere ishoda prema procjeni neovisnog odbora za procjenu (IRC) primjenom Lugano kriterija iz 2014. (vidjeti tablicu 9).

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s r/r DLBCL-om u ispitivanju 1625

Mjere ishoda djelotvornosti	Ordspono (N = 127)
Stopa objektivnog odgovora (ORR) % (n) (95 %-tni CI)	52 % (66) (43, 61)
Stopa potpunog odgovora (CR), % (n) (95 %-tni CI)	31 % (40) (24, 40)
Stopa djelomičnog odgovora (PR), % (n) (95 %-tni CI)	20 % (26) (14, 29)
Trajanje odgovora (DOR)^a	N = 66
Bolesnici s događajem, % (n)	61 % (40)
Medijan, mjeseci (95 %-tni CI)	11 (5, 25)
Trajanje potpunog odgovora (DOCR)^b	N = 40
Bolesnici s događajem, % (n)	50 % (20)
Medijan, mjeseci (95 %-tni CI)	18 (10, NP)
CI = interval pouzdanosti; K-M = Kaplan-Meier; NP = nije moguće procijeniti. ^a DOR se definira kao vrijeme od prve pojave dokumentiranog PR-a ili CR-a pa sve dok bolesnik ne doživi događaj (dokumentirana progresija bolesti ili smrt iz bilo kojeg uzroka, ovisno o tome što nastupi prije). ^b DOCR se definira se kao vrijeme od prve pojave dokumentiranog CR-a pa sve dok bolesnik ne doživi događaj (dokumentirana progresija bolesti ili smrt iz bilo kojeg uzroka, ovisno o tome što nastupi prije).	

Prva procjena odgovora obavljena je nakon 12 tjedana. Medijan vremena do prvog odgovora iznosio je 2,6 mjeseci (raspon: od 0,8 do 6,4 mjeseci), a medijan vremena do prvog potpunog odgovora iznosio je 2,6 mjeseci (raspon: od 1,4 do 8,1 mjeseca).

Medijan praćenja DOR-a iznosio je 30 mjeseci (95 %-tni CI: 14,7; 32,2 mjeseca).

Ispitivanje 1333: r/r DLBCL nakon terapije CAR-T stanicama

U ispitivanju 1333, za 60 bolesnika s r/r DLBCL-om koji su doživjeli relaps ili su bili refraktorni na terapiju CAR-T stanicama, medijan dobi bio je 63 godine (raspon: od 27 do 82), 45 % bilo je u dobi od 65 ili više godina, 65 % bili su muškarci, 77 % bijelci, 3,3 % crnci, 8 % Azijati, 23 % imalo je ECOG PS 0, a 77 % ECOG PS 1. Medijan broja sistemskih prethodnih terapija iznosio je 3 (raspon: od 2 do 9), a 72 % bolesnika bilo je refraktorno na terapiju CAR-T stanicama za bilo koju liniju terapije.

Djelotvornost je utvrđena na temelju stope objektivnog odgovora (ORR) kao primarne mjere ishoda djelotvornosti i trajanja odgovora (DOR) kao sekundarne mjere ishoda prema procjeni neovisnog odbora za procjenu (IRC) primjenom Lugano kriterija iz 2014. (vidjeti tablicu 10).

Tablica 10: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s r/r DLBCL-om u ispitivanju 1333

Mjere ishoda djelotvornosti	Ordspono (N = 60)
Stopa objektivnog odgovora (ORR), % (n) (95 %-tni CI)	48 % (29) (35, 62)
Potpuni odgovor (CR), % (n) (95 %-tni CI)	32 % (19) (20, 45)
Djelomični odgovor (PR), % (n) (95 %-tni CI)	17 % (10) (8, 29)
Trajanje odgovora (DOR)^a	N = 29
Bolesnici s događajem, % (n)	38 % (11)
Medijan, mjeseci (95 %-tni CI)	15 (3, NP)
CI = interval pouzdanosti; K-M = Kaplan-Meier; NP = nije moguće procijeniti.	
^a DOR se definira kao vrijeme od prve pojave dokumentiranog PR-a ili CR-a pa sve dok bolesnik ne doživi događaj (dokumentirana progresija bolesti ili smrt iz bilo kojeg uzroka, ovisno o tome što nastupi prije).	

Medijan trajanja praćenja DOR-a iznosio je 15 mjeseci (95 %-tni CI: 4,3; 16,3 mjeseci).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ordspono u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju zloćudnih bolesti zrelih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika odronekstamaba opisana je u bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom B-stanica (engl. *B-cell non-Hodgkin's lymphoma*, B-NHL) u rasponu doza od 0,03 mg do 320 mg nakon intravenske infuzije. Tijekom razdoblja postupnog povećanja doze, dispozicija odronekstamaba ovisi o koncentraciji i vremenu. Kako se tijekom kontinuiranog liječenja razine doze povećavaju na ≥ 80 mg, farmakokinetički profil odronekstamaba postaje linearan i proporcionalan dozi u stanju dinamičke ravnoteže. Parametri izloženosti pri dozama od ≥ 80 mg bili su približno proporcionalni dozi (vidjeti tablicu 11). Farmakokinetika je bila slična u svim procijenjenim populacijama bolesnika s B-NHL-om.

Tablica 11: Predviđeni parametri izloženosti za preporučenu dozu odronekstamaba

	C_{max} (mg/l)^a	C_{trough} (mg/l)^a	AUC_τ (mg*dan/l)^{a,b}
Folikularni limfom			
80 mg tjedno (12. tjedan, 4. ciklus, 15. dan)	44,7 (18,4; 71,4)	28,8 (8,55; 47,9)	238 (88,1; 389)
160 mg svaka 2 tjedna (stanje dinamičke ravnoteže, 24. – 26. tjedan)	67,9 (29,8; 105)	32,6 (6,95; 55,6)	600 (216; 954)
Difuzni B-velikostanični limfom			
160 mg tjedno (12. tjedan, 4. ciklus, 15. dan)	98,2 (49,2; 151)	66,9 (27,6; 103)	544 (254; 825)
320 mg svaka 2 tjedna (stanje dinamičke ravnoteže, 24. – 26. tjedan)	147 (82,2; 223)	77,9 (35,2; 126)	1380 (672; 2090)
^a Vrijednosti su medijan i 5. i 95. percentil iz simulacije 507 bolesnika s B-NHL-om.			
^b AUC _τ za navedeni interval doziranja.			

Distribucija

Procijenjena geometrijska srednja vrijednost (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV] %) volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (Vd_{ss}) odronekstamaba iznosi 9,34 l (CV % 48,5).

Biotransformacija

Očekuje se da će se odronekstamab metabolizirati u male peptide kataboličkim putevima.

Eliminacija

Eliminacija odronekstamaba posredovana je dvama paralelnim procesima, linearnim, nesaturabilnim kataboličkim procesom te nelinearnim, saturabilnim ciljno posredovanim putem, s većim klirensom pri nižim dozama.

Nakon primjene posljednje doze od 160 mg svaka 2 tjedna u stanju dinamičke ravnoteže, vrijeme do dostizanja donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*, LLOQ) (0,00313 mg/l) iznosilo je 19 tjedana, a vrijeme do postizanja 1 % medijana vrijednosti C_{max} za dozu od 160 mg svaka 2 tjedna iznosilo je 12 tjedana.

Nakon primjene posljednje doze od 320 mg svaka 2 tjedna u stanju dinamičke ravnoteže, vrijeme do dostizanja LLOQ-a (0,00313 mg/l) iznosilo je 24 tjedna, a vrijeme do postizanja 1 % medijana vrijednosti C_{max} doze od 320 mg svaka 2 tjedna iznosilo je 16 tjedana.

Posebne populacije

Nisu opažene klinički značajne razlike u izloženosti odronekstamabu ovisno o dobi (od 22 do 89 godina; N = 507), spolu, rasi [bijelci (N = 316), Azijati (N = 129) ili crnci (N = 7)], tjelesnoj težini, oštećenju funkcije bubrega ili blagom do umjerenom oštećenju funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Populacijska farmakokinetička analiza odronekstamaba pokazala je da klirens kreatinina (engl. *creatinine clearance*, CrCL) ne utječe na farmakokinetiku odronekstamaba. Nisu opažene klinički značajne razlike u izloženosti odronekstamabu u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i blagim (N = 178; CrCL ≥ 60 do < 90 ml/min), umjerenim (N = 110; CrCL ≥ 30 do < 60 ml/min) i teškim (N = 4; CrCL ≥ 15 do < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu opažene klinički značajne razlike u izloženosti odronekstamabu u bolesnika s normalnom funkcijom jetre te blagim ($N = 78$; ukupni bilirubin $> \text{GGN}$ do $1,5 \times \text{GGN}$ ili $\text{AST} > \text{GGN}$) i umjerenim ($N = 5$; ukupni bilirubin $> 1,5$ do $3 \times \text{GGN}$ i bilo koja vrijednost AST-a) oštećenjem funkcije jetre. Nisu poznati učinci teškog (ukupni bilirubin > 3 do $10 \times \text{GGN}$ i bilo koja vrijednost AST-a) oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku odronekstamaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti ili genotoksičnosti odronekstamaba.

Nisu provedena posebna ispitivanja za procjenu potencijalnih učinaka odronekstamaba na plodnost. Nisu opaženi štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka ili ženki, kao ni učinci na rezultate analize sjemena ili menstrualni ciklus u 16-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u makaki majmuna.

Nisu provedena ispitivanja razvojne toksičnosti odronekstamaba na životinjama. Na temelju mehanizma djelovanja, odronekstamab može uzrokovati limfocitopeniju fetalnih B-stanica koja može biti štetna po plod i prolazni CRS koji može biti štetan po održavanje trudnoće.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
saharoza
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Razrijeđena otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je za razrijeđenu Ordspono otopinu za infuziju kako slijedi:

- u hladnjaku ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) za sve doze do 24 sata.
- na sobnoj temperaturi ($20\text{ °C} - 25\text{ °C}$) do 6 sati za dozu od 0,2 mg s albuminom (ljudskim).
- na sobnoj temperaturi ($20\text{ °C} - 25\text{ °C}$) do 12 sati za dozu od 0,5 mg ili više doze.

Razrijeđenu otopinu za infuziju bacite ako vrijeme čuvanja premašuje ove granice.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C , osim ako je razrjeđivanje obavljeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Koncentrat za otopinu za infuziju od 2 mg

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju u bočici od 2 ml od prozirnog stakla tipa I sa sivim klorobutilnim čepom s premazom i aluminijskim prstenom s tamnoplavom *flip-off* kapicom, koja sadrži 2 mg odronekstamaba.

Pakiranje od jedne bočice.

Koncentrat za otopinu za infuziju od 80 mg

4 ml koncentrata za otopinu za infuziju u bočici od 10 ml od prozirnog stakla tipa I sa sivim klorobutilnim čepom s premazom i aluminijskim prstenom sa svijetlozelenom *flip-off* kapicom, koja sadrži 80 mg odronekstamaba.

Pakiranje od jedne bočice.

Koncentrat za otopinu za infuziju od 320 mg

16 ml koncentrata za otopinu za infuziju u bočici od 20 ml od prozirnog stakla tipa I sa sivim klorobutilnim čepom s premazom i aluminijskim prstenom s bijelom *flip-off* kapicom, koja sadrži 320 mg odronekstamaba.

Pakiranje od jedne bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće mjere opreza

Potrebno je pridržavati se pravilne aseptičke tehnike pri rukovanju ovim lijekom. Ordspono ne sadrži konzervans i namijenjen je samo za jednu dozu. Bacite neiskorišteni dio lijeka koji ostane u bočici. Nemojte tresti.

Upute za razrjeđivanje

Prije primjene vizualno pregledajte otopinu kako biste isključili prisutnost stranih čestica i promjenu boje. Ordspono je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina. Bacite bočicu ako je otopina zamućena, promijenila boju ili sadrži strane čestice.

Priprema doze od 0,2 mg

- Pripremite albumin (ljudski) u 9 mg/ml (0,9 %) otopini natrijeva klorida u infuzijskoj vrećici od 100 ml [poli(vinilklorid) (PVC) ili poliolefin (PO)] prema tablici 12 u nastavku.
 - **Napomena:** Albumin (ljudski) je potreban samo za dozu od 0,2 mg kako bi se spriječila adsorpcija odronekstamaba na intravenski filter. Kada koristite albumin (ljudski), pogledajte „Sljedivost” u dijelu 4.4.
- Konačna koncentracija albumina (ljudskog) treba biti 0,04 %.

Tablica 12: Primjeri koncentracije i volumena albumina (ljudskog) potrebnih za dozu od 0,2 mg

Koncentracija albumina (ljudskog) ^a	Volumen albumina (ljudskog) koji se dodaje u 100 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %), infuzijska vrećica
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml

^a Albumin (ljudski): upotrijebite koncentraciju ovisno o lokalnoj dostupnosti. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na sljedeće jačine: 5 %, 20 % ili 25 %.

- Laganim preokretanjem izmiješajte albumin (ljudski) i otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Nemojte tresti.
- Uzmite 1 bočicu lijeka Ordspono od 2 mg.
- Navucite 0,1 ml iz bočice lijeka Ordspono od 2 mg pomoću štrcaljke od 1 ml i dodajte ga u pripremljenu intravensku vrećicu od 100 ml.
- Izmiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem. Nemojte tresti.

Priprema doze od 0,5 mg

- Uzmite infuzijsku vrećicu od 50 ml (PVC ili PO) koja sadrži 9 mg/ml (0,9 %) otopinu natrijeva klorida
- Uzmite 1 bočicu lijeka Ordspono od 2 mg.
- Navucite 0,25 ml iz bočice lijeka Ordspono od 2 mg pomoću štrcaljke od 1 ml i dodajte ga u infuzijsku vrećicu od 50 ml.
- Izmiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem. Nemojte tresti.

Priprema doze od 1 mg ili više

- Uzmite infuzijsku vrećicu od 50 ml ili 100 ml (PVC ili PO) koja sadrži 9 mg/ml (0,9 %) otopinu natrijeva klorida
- Uzmite potreban broj bočica i navucite odgovarajuću količinu lijeka Ordspono.
 - Volumen potreban za željenu dozu potražite u tablici 13.
 - Volumen potreban za prilagodbe doze potražite u tablici 14 (vidjeti dio 4.2).
- Dodajte odgovarajući volumen lijeka Ordspono u intravensku vrećicu.
- Izmiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem. Nemojte tresti.

Tablice sa sažetim podacima za razrjeđivanje prije primjene**Tablica 13: Volumeni lijeka Ordspono koje treba dodati u infuzijsku vrećicu (standardne doze)**

Doza lijeka Ordspono (mg)	Količina lijeka Ordspono po bočici (mg)	Koncentracija bočice (mg/ml)	Ukupni volumen lijeka Ordspono za pripremu doze (ml)	Potreban albumin (ljudski)	Otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %), volumen infuzijske vrećice (PO ili PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Da	100
0,5	2	2	0,25	Ne	50
2	2	2	1	Ne	50 ili 100
10	2	2	5	Ne	50 ili 100
80	80	20	4	Ne	50 ili 100
160	80	20	8	Ne	50 ili 100
320	320	20	16	Ne	50 ili 100

Tablica 14: Drugi volumeni lijeka Ordspono koje treba dodati u infuzijsku vrećicu za prilagodbe doze

Doza lijeka Ordspono (mg)	Količina lijeka Ordspono po bočici (mg)	Koncentracija bočice (mg/ml)	Ukupni volumen lijeka Ordspono (ml)	Potreban albumin (ljudski)	Otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %), volumen infuzijske vrećice (PO ili PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Ne	50 ili 100
5	2	2	2,5	Ne	50 ili 100
40	80	20	2	Ne	50 ili 100

Za uvjete čuvanja razrijeđene otopine u infuzijskim vrećicama vidjeti dio 6.3.

Način primjene

Ordspono je namijenjen samo za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja. Ordspono se mora razrijediti primjenom aseptične tehnike.

- U prvom ciklusu lijek Ordspono primjenjuje se kao infuzija u trajanju od 4 sata. Ako se lijek Ordspono podnosi 1. dana 2. ciklusa, vrijeme infuzije može se skratiti na 1 sat za sve naredne doze.
- Ordspono se ne smije primjenjivati kao brza intravenska injekcija ili bolus.
- Pogledajte tablicu 1 za premedikaciju i postmedikaciju.
- Za doze koje se ne podnose, smjernice za zbrinjavanje potražite u tablicama 4, 5 i 6.

Nakon što se lijek Ordspono razrijedi prema uputama iznad, primijenite ga na sljedeći način:

- Pripremljenu vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži konačnu otopinu lijeka Ordspono spojite na intravensku cjevčicu od poli(vinilklorida) (PVC), PVC-a obloženog polietilenom (PE) ili poliuretana (PU). Preporučuje se uporaba poli(etersulfonskog) (PES) filtra od 0,2 mikrometra ili 5 mikrometara.
- Napunite intravensku cjevčicu lijekom Ordspono do kraja.
- Nemojte miješati lijek Ordspono s drugim lijekovima niti istodobno primjenjivati druge lijekove kroz istu intravensku liniju.
- Po završetku primjene infuzije lijeka Ordspono isperite infuzijsku liniju odgovarajućim volumenom otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste osigurali primjenu cijelog sadržaja infuzijske vrećice.

Zbrinjavanje

Odlaganje lijekova u okoliš treba smanjiti na najmanju moguću mjeru. Lijekovi se ne smiju baciti u otpadne vode i treba izbjegavati odlaganje u kućni otpad.

Potrebno je strogo se pridržavati sljedećih smjernica u vezi s uporabom i zbrinjavanjem štrcaljki i drugih oštih medicinskih predmeta:

- Igle i štrcaljke nikada se ne smiju ponovno upotrebljavati.
- Sve iskorištene igle i štrcaljke stavite u neprobojan spremnik za odlaganje oštih predmeta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. kolovoza 2024.
Datum posljednje obnove odobrenja: 3. srpnja 2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON
DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- kod svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je Ordspono stavljen u promet, svi bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će primjenjivati Ordspono imaju pristup/dobiju karticu za bolesnika koja će informirati bolesnike i objasniti im rizike od sindroma otpuštanja citokina (CRS) i neurološke toksičnosti, uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava (ICANS) za bolesnika. Kartica za bolesnika također sadrži važne informacije za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika o tome da bolesnik prima lijek Ordspono koji može uzrokovati CRS i neurološku toksičnost, uključujući ICANS.

- **Kartica za bolesnika** mora sadržavati sljedeće ključne poruke:
 - opis glavnih znakova i simptoma CRS-a i neurološke toksičnosti, uključujući ICANS
 - podsjetnik da bolesnike treba uputiti da ostanu u blizini kvalificirane zdravstvene ustanove još najmanje 24 sata nakon primjene svake doze u okviru režima postupnog povećanja doze lijeka Ordspono i nakon prve pune doze.
 - kada se treba hitno obratiti zdravstvenom radniku ili zatražiti hitnu pomoć, u slučaju pojave znakova i simptoma CRS-a ili neurološke toksičnosti, uključujući ICANS
 - podatke za kontakt liječnika koji propisuje lijek.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a (4) Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se pružili dodatni dokazi o djelotvornosti i sigurnosti odronekstamaba u liječenju relapsnog ili refraktornog difuznog B-velikostaničnog limfoma, nositelj odobrenja dostavit će rezultate iz ispitivanja R1979-HM-2299, randomiziranog, otvorenog ispitivanja faze 3 za procjenu djelotvornosti i sigurnosti odronekstamaba u odnosu na standardnu terapiju u ispitanika s relapsnim ili refraktornim agresivnim ne-Hodgkinovim limfomom B-stanica.	studen 2028.
Kako bi se pružili dodatni dokazi o djelotvornosti i sigurnosti odronekstamaba u liječenju relapsnog ili refraktornog folikularnog limfoma, nositelj odobrenja dostavit će rezultate iz ispitivanja R1979-ONC-22102, randomiziranog, otvorenog ispitivanja faze 3 za usporedbu djelotvornosti i sigurnosti odronekstamaba u kombinaciji s lenalidomidom u odnosu na rituksimab u kombinaciji s lenalidomidom u bolesnika s relapsnim ili refraktornim folikularnim limfomom i limfomom marginalne zone.	rujan 2031.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ordspono 2 mg koncentrat za otopinu za infuziju
odronekstamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 2 mg odronekstamaba u 1 ml, u koncentraciji od 2 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju

2 mg/1 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte tresti bočicu

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1843/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ordspono 2 mg koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)
odronekstamab
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

2 mg/1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ordspono 80 mg koncentrat za otopinu za infuziju
odronekstamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 80 mg odronekstamaba u 4 ml, u koncentraciji od 20 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju

80 mg/4 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte tresti bočicu

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1843/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ordspono 80 mg koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)
odronekstamab
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

80 mg/4 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ordspono 320 mg koncentrat za otopinu za infuziju
odronekstamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 320 mg odronekstamaba u 16 ml, u koncentraciji od 20 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju

320 mg/16 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte tresti bočicu

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1843/003

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ordspono 320 mg koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)
odronekstamab
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

320 mg/16 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI PAPIRNATI UMETAK U OBLIKU PAPIRNATE KNJIŽICE PRILOŽEN U KUTIJI
--

6. DRUGO

Papirnatu umetak

Ove su stranice namjerno ostavljene prazne.
Tiskana uputa o lijeku nalazi se u kutiji.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ordspono 2 mg koncentrat za otopinu za infuziju
Ordspono 80 mg koncentrat za otopinu za infuziju
Ordspono 320 mg koncentrat za otopinu za infuziju
odronekstamab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego dobijete ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam dati karticu za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i pridržavajte se uputa u njoj. Karticu za bolesnika uvijek nosite sa sobom.
- Karticu za bolesnika pokažite liječniku ili medicinskoj sestri kada ih posjetite ili ako dođete u bolnicu.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ordspono i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Ordspono
3. Kako se Ordspono daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ordspono
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ordspono i za što se koristi

Ordspono je vrsta protutijela namijenjenog liječenju raka. Ordspono sadrži djelatnu tvar odronekstamab.

Ordspono se koristi u odraslih osoba za liječenje sljedećih oblika raka krvi:

- folikularnog limfoma (FL)
- difuznog B-velikostaničnog limfoma (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL).

Kod FL-a i DLBCL-a jedna vrsta bijelih krvnih stanica koje nas štite od infekcija i koje se zovu „B-stanice” postaju kancerogene. Abnormalne B-stanice ne funkcioniraju ispravno i rastu prebrzo. Te kancerogene B-stanice potiskuju normalne B-stanice u koštanoj srži i limfnim čvorovima.

Ordspono se daje bolesnicima koji su već pokušali liječenje s najmanje dvije prethodne terapije za FL ili DLBCL, pri čemu rak nije odgovorio na njih (refraktorni) ili se ponovno pojavio (relapsni).

Kako Ordspono djeluje

Djelatna tvar u lijeku Ordspono, odronekstamab, bispecifično je monoklonsko protutijelo. To je vrsta proteina koji se veže za dvije specifične ciljne tvari u tijelu.

- Odronekstamab se veže na ciljnu tvar koja se nalazi na B-stanicama, uključujući kancerogene „B-stanice”, i drugu ciljnu tvar koja se nalazi na „T-stanicama”, drugoj vrsti bijelih krvnih stanica.
- T-stanice su još jedan dio obrambenog mehanizma tijela koji može uništiti stanice koje napadaju tijelo.
- Vezanjem T-stanica i B-stanica poput mosta, Ordspono potiče T-stanice da unište kancerogene B-stanice.
- To pomaže kontrolirati FL i DLBCL i spriječiti njihovo širenje.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Ordspono

Ne smijete dobivati Ordspono

- ako ste alergični na odronekstamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični ili niste sigurni, razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite Ordspono.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Ordspono ako:

- ste ikada imali problema sa srcem, plućima, jetrom ili bubrezima
- trenutačno imate infekciju ili ste u prošlosti imali infekciju koja je trajala dugo vremena ili koja se stalno vraća. Infekciju treba liječiti prije nego što primite lijek Ordspono.
- ste nedavno primili cjepivo ili u bliskoj budućnosti trebate primiti cjepivo. Određena cjepiva ne smiju se davati tijekom terapije lijekom Ordspono.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas ili niste sigurni, razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite Ordspono.

Odmah obavijestite liječnika ako Vam se jave znakovi ili simptomi bilo koje od nuspojava navedenih u nastavku tijekom ili nakon liječenja lijekom Ordspono. Možda će vam biti potrebno hitno liječenje. Najčešći znakovi ili simptomi svake nuspojave navedeni su u dijelu 4. pod „Ozbiljne nuspojave”.

- **Sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS)** – stanje koje se može javiti tijekom primjene lijekova koji stimuliraju T-stanice. CRS može biti opasan za život.
 - Znakovi ili simptomi CRS-a mogu biti vrućica, osjećaj omaglice ili ošamućenosti te otežano disanje.
 - Prije ili nakon određenih infuzija možete dobiti lijekove koji pomažu smanjiti moguće nuspojave CRS-a.
 - Liječnik će nadzirati kako Vaše liječenje djeluje i zamoliti Vas da ostanete u blizini kvalificirane zdravstvene ustanove još najmanje 24 sata nakon primjene svake doze u okviru režima postupnog povećanja doze lijeka Ordspono i nakon prve pune doze.
- **Infekcije** – mogu Vam se javiti znakovi ili simptomi infekcije (npr. vrućica, zimica, kašalj ili bol pri mokrenju), uključujući za život opasne infekcije koje mogu dovesti do smrti.
 - Znakovi ili simptomi infekcija mogu varirati ovisno o tome koji dio tijela je infekcija zahvatila.
 - Liječnik Vam može propisati drugi lijek za sprječavanje određenih vrsta infekcija dok primite lijek Ordspono.
- **Učinci na živčani sustav** – mogu Vam se javiti znakovi ili simptomi koji uključuju smetenost ili probleme povezane s jezičnim sposobnostima.

- **Sindrom lize tumora** – u nekih osoba može doći do pojave neuobičajenih razina nekih soli (kao što su kalij i mokraćna kiselina) u krvi – što je izazvano brзом razgradnjom stanica raka tijekom liječenja.
 - Liječnik ili medicinska sestra napraviti će Vam krvne pretrage kako bi provjerili imate li ovo stanje.
 - Prije svake infuzije lijeka Ordspono trebate biti dobro hidrirani, a možda ćete dobiti i lijekove koji mogu sniziti visoke razine mokraćne kiseline.
 - Ove mjere mogu pomoći u smanjenju mogućih nuspojava sindroma lize tumora.
- **Upala pluća (pneumonitis / intersticijska bolest pluća)** – možete dobiti znakove ili simptome koji mogu uključiti novonastali ili pogoršani kašalj, nedostatak zraka.
- **Razbuktavanje tumora** – kada se Vaš rak uništava, može reagirati i naizgled se pogoršati – to se naziva „reakcija razbuktavanja tumora”.

Djeca i adolescenti

Ordspono se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Ordspono

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove.

Trudnoća

Važno je da obavijestite svog liječnika prije i tijekom liječenja ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Primjena lijeka Ordspono ne preporučuje se tijekom trudnoće i u žena koje mogu zatrudnjeti, a ne koriste kontracepciju. Lijek Ordspono može naštetiti nerođenom djetetu.

Kontracepcija

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Ordspono.

Dojenje

Ne smijete dojitij tijekom i još najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Ordspono. To je zato što nije poznato izlučuje li se Ordspono u majčino mlijeko i može li na taj način naštetiti djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ordspono malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, vožnju bicikla i korištenje alata ili strojeva. Neke osobe mogu osjećati umor, omaglicu, ošamućenost ili smetenost dok primaju lijek Ordspono. Ako osjetite bilo kakve simptome koji mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, nemojte upravljati vozilima, koristiti alate ili strojeve dok se simptomi ne povuku. Za više informacija o nuspojavama pogledajte dio 4.

Ordspono sadrži polisorbat 80

Bočica od 2 mg odronekstamaba sadrži 1 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 1 ml, što odgovara 1 mg/ml.

Bočica od 80 mg odronekstamaba sadrži 4 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 4 ml, što odgovara 1 mg/ml.

Bočica od 320 mg odronekstamaba sadrži 16 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 16 ml, što odgovara 1 mg/ml.

Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se Ordspono daje

Ordspono se daje pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni takvih terapija. Slijedite raspored liječenja koji Vam je objasnio Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Kako se Ordspono daje

Ordspono se daje u venu, kao intravenska infuzija (drip).

- Za 1., 2., 3. i 4. ciklus, trajanje ciklusa liječenja iznosi 21 dan.
- Ordspono se daje tijekom 4 sata u 1. ciklusu i 1. dana 2. ciklusa.
- Naredne doze mogu se davati tijekom 1 sata ako nuspojave nisu suviše teške.
- Nakon 4. ciklusa dobivat ćete dozu održavanja svaka 2 tjedna.

Lijekovi koji se daju prije i nakon liječenja lijekom Ordspono

Prije i nakon liječenja lijekom Ordspono 1. i 8. dana 1. ciklusa i 2. ciklusa dobit ćete druge lijekove. Ti lijekovi pomažu smanjiti rizik od CRS-a i reakcija povezanih s infuzijom (engl. *infusion related reactions*, IRR). Ti lijekovi mogu uključivati:

- kortikosteroide – poput deksametazona
- paracetamol
- antihistaminike - poput difenhidramina

Nakon 8. dana 2. ciklusa Vaš će liječnik odlučiti trebate li nastaviti uzimati druge lijekove za smanjenje nuspojava lijeka Ordspono tijekom narednih ciklusa.

Koja se količina lijeka Ordspono daje

Za liječenje folikularnog limfoma (FL) i difuznog B-velikostaničnog limfoma (DLBCL), trajanje ciklusa liječenja lijekom Ordspono za 1., 2., 3. i 4. ciklus iznosi 21. dan.

U 1. ciklusu primit ćete rastuće doze lijeka Ordspono za liječenje FL-a ili DLBCL-a prema sljedećem rasporedu:

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

U 2., 3. i 4. ciklusu primit ćete dozu 1., 8. i 15. dana:

- za folikularni limfom: 80 mg
- za difuzni B-velikostanični limfom: 160 mg

Ako se primjena doze lijeka Ordspono odgodi iz bilo kojeg razloga, možda ćete morati ponovno započeti liječenje od 1. ciklusa.

Tjedan dana nakon završetka 4. ciklusa, dobivat ćete dozu održavanja svaka 2 tjedna.

Doze održavanja su sljedeće:

- za folikularni limfom: 160 mg

- za difuzni B-velikostanični limfom: 320 mg

Ako Vaš rak bude u remisiji (povlačenje znakova i simptoma) najmanje 9 mjeseci, Vaš liječnik može odlučiti smanjiti učestalost doziranja sa svaka 2 tjedna na svaka 4 tjedna.

Liječnik može nastaviti Vaše liječenje sve dok reagirate pozitivno na lijek Ordspono ili sve dok nuspojave nisu suviše teške. Vaš liječnik može privremeno ili potpuno prekinuti terapiju lijekom Ordspono ako Vam se jave određene nuspojave.

Ako propustite termin

Ako propustite termin, odmah zakažite drugi. Da bi liječenje bilo potpuno učinkovito, vrlo je važno da ne propustite nijednu dozu.

Ako prestanete primati Ordspono

Nemojte prekidati liječenje lijekom Ordspono ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom. To je zato što prekid liječenja može pogoršati Vaše stanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave se mogu javiti bilo kad tijekom liječenja, pa čak i nakon završetka liječenja.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koje simptome sljedećih ozbiljnih nuspojava. Možda će Vam se javiti samo jedan ili nekoliko od sljedećih simptoma.

Sindrom otpuštanja citokina (vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Znakovi i simptomi mogu uključivati:

- vrućicu (temperaturu od 38 °C ili više)
- osjećaj omaglice ili ošamućenosti
- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca
- otežano disanje
- zimicu ili drhtanje
- glavobolju

Infekcije (vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Znakovi i simptomi mogu uključivati:

- vrućicu (temperaturu od 38 °C ili više)
- zimicu ili drhtanje
- kašalj ili osjećaj nedostatka zraka
- bol u grlu
- bol pri mokrenju

Vrlo česte infekcije (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bolest COVID-19
- infekcija pluća (pneumonija)
- citomegalovirusna infekcija, koja može izazvati ozbiljne komplikacije kod osoba s narušenim imunim sustavom
- infekcija nosa i grla (infekcija gornjeg dišnog sustava)

- infekcija dijelova tijela koji skupljaju i izlučuju mokraću (infekcija mokraćnog sustava)
- infekcija virusom herpesa

Česte infekcije (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcija dišnih puteva (dišnog sustava)
- gljivična infekcija
- upala sinusa (sinusitis)
- trovanje krvi (sepsa)
- bakterije u krvi (bakterijemija)

Učinci na živčani sustav (manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Znakovi i simptomi mogu uključivati:

- glavobolju
- omaglicu
- smanjenu moždanu funkciju, npr. problemi s razmišljanjem
- osjećaj tjeskobe
- osjećaj smetenosti

Sindrom lize tumora (manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Znakovi i simptomi mogu uključivati:

- slabost
- nedostatak zraka
- osjećaj smetenosti
- nepravilan rad srca
- grčeve u mišićima

Upala pluća (pneumonitis / intersticijska bolest pluća) (često: može se javiti u do 1 na 10 osoba)

Znakovi i simptomi mogu uključivati:

- nedostatak zraka
- novonastali ili pogoršani kašalj

Ako Vam se jave bilo koji od navedenih znakova ili simptoma tijekom ili nakon liječenja lijekom Ordspono, odmah obavijestite svog liječnika. Možda će Vam trebati liječenje.

Druge nuspojave

Druge nuspojave navedene su u nastavku. Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od ovih nuspojava.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- vrućica (pireksija)
- bol u mišićima ili kostima (mišićno-kostana bol)
- osjećaj umora
- proljev
- osip
- kašalj
- otečeni dlanovi, gležnjevi ili stopala (edem)
- osjećaj mučnine
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- zatvor
- reakcije povezane s infuzijom (engl. *infusion-related reactions*, IRR)
- smanjen osjećaj gladi (smanjen apetit)
- poteškoće s usnivanjem i spavanjem (nesanica)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- glavobolja
- osjećaj nedostatka zraka pri mirovanju ili bavljenju aktivnostima (dispneja)

- povraćanje

Vidljivo na krvnim pretragama

- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija) zbog čega se možete osjećati umorno ili kao da nemate zraka
- niske razine nekih vrsta bijelih krvnih stanica (neutropenija, leukopenija, limfopenija), što može povećati rizik od infekcije
- nizak broj trombocita (trombocitopenija), što može povećati vjerojatnost pojave modrica ili krvarenja
- niska razina kalija, natrija ili fosfata (hipokalijemija, hiponatrijemija ili hipofosfatemija)
- visoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)
- visoka razina alanin aminotransferaze ili aspartat aminotransferaze u krvi

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- brzi ili neujednačeni otkucaji srca (tahikardija)
- slabost, utrnulost i bol, obično u dlanovima i stopalima (periferna neuropatija)
- smetenost, dezorijentiranost, pospanost (promjene mentalnog stanja)
- stanje koje može uzrokovati upalu plućnog tkiva, što može utjecati na Vašu sposobnost disanja (intersticijska bolest pluća)
- vrućica zbog niskih razina neutrofila (jedne vrste bijelih krvnih stanica)
- otečeni limfni čvorovi osjetljivi na dodir, bol u prsnom košu, kašalj ili otežano disanje, bol na mjestu tumora (razbuktavanje tumora)

Vidljivo na krvnim pretragama

- visoka razina gama-glutamiltransferaze, enzima koji se uglavnom nalazi u jetri
- niska razina magnezija (hipomagnezijemija)
- niska razina albumina (hipoalbuminemija)
- povišene razine bilirubina, što može dovesti do pojave žutila kože ili očiju te tamne mokraće

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- otežan govor (afazija)
- brza razgradnja stanica tumora, što se zove sindrom lize tumora. To može uzrokovati kemijske promjene u krvi i oštećenje organa, uključujući bubrege, srce i jetru.
- učinci na živčani sustav sa simptomima koji mogu uključivati osjećaj smetenosti ili nižu razinu budnosti (sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava ili neurotoksičnost)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ordspono

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ordspono će zdravstveni radnici čuvati u bolnici ili klinici. Sljedeće informacije o čuvanju namijenjene su njima.

Neotvorena bočica

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Razrijeđena otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je za razrijeđenu Ordspono otopinu za infuziju kako slijedi:

- u hladnjaku (2 °C – 8 °C) za sve doze do 24 sata
- na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) do 6 sati za dozu od 0,2 mg s albuminom (ljudskim)
- na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) do 12 sati za dozu od 0,5 mg ili više doze.

Razrijeđenu otopinu za infuziju bacite ako vrijeme čuvanja premašuje ove granice.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje obavljeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Vaš će liječnik sav neiskorišten lijek zbrinuti na odgovarajući način. Te će mjere pomoći u zaštiti okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ordspono sadrži

Djelatna tvar je odronekstemab.

- Ordspono 2 mg: jedna bočica sadrži 2 mg odronekstemaba (u 1 ml koncentrata), u koncentraciji od 2 mg/1 ml.
- Ordspono 80 mg: jedna bočica sadrži 80 mg odronekstemaba (u 4 ml koncentrata), u koncentraciji od 20 mg/1 ml.
- Ordspono 320 mg: jedna bočica sadrži 320 mg odronekstemaba (u 16 ml koncentrata), u koncentraciji od 20 mg/1 ml.

Drugi sastojci su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, polisorbitat 80 (E433) i voda za injekcije (pogledajte „Ordspono sadrži polisorbitat 80” u dijelu 2.).

Kako Ordspono izgleda i sadržaj pakiranja

Ordspono koncentrat za otopinu (sterilni koncentrat) za infuziju isporučuje se kao bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina u staklenoj bočici.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Latvija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

България

Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Lietuva

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

Česká republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Magyarország

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 06-809-93029

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Malta

Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Eesti

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

România

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Slovenija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Κύπρος

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Potrebno je voditi računa o postupcima za pravilno rukovanje i odlaganje lijekova protiv raka.

Upute za razrjeđivanjeOpće mjere opreza

Potrebno je pridržavati se pravilne aseptičke tehnike pri rukovanju ovim lijekom. Ordspono ne sadrži konzervans i namijenjen je samo za jednu dozu. Bacite neiskorišteni dio lijeka koji ostane u bočici. Nemojte tresti.

Vrsta i sadržaj spremnikaKoncentrat za otopinu za infuziju od 2 mg

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju u bočici od 2 ml od prozirnog stakla tipa I sa sivim klorobutilnim čepom s premazom i aluminijskim prstenom s tamnoplavom *flip-off* kapicom, koja sadrži 2 mg odronekstamaba.

Pakiranje od jedne bočice.

Koncentrat za otopinu za infuziju od 80 mg

4 ml koncentrata za otopinu za infuziju u bočici od 10 ml od prozirnog stakla tipa I sa sivim klorobutilnim čepom s premazom i aluminijskim prstenom sa svijetlozelenom *flip-off* kapicom, koja sadrži 80 mg odronekstamaba.

Pakiranje od jedne bočice.

Koncentrat za otopinu za infuziju od 320 mg

16 ml koncentrata za otopinu za infuziju u bočici od 20 ml od prozirnog stakla tipa I sa sivim klorobutilnim čepom s premazom i aluminijskim prstenom s bijelom *flip-off* kapicom, koja sadrži 320 mg odronekstamaba.

Pakiranje od jedne bočice.

Upute za razrjeđivanje

Prije primjene vizualno pregledajte otopinu kako biste isključili prisutnost stranih čestica i promjenu boje. Ordspono je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina. Bacite bočicu ako je otopina zamućena, promijenila boju ili sadrži strane čestice.

Priprema doze od 0,2 mg

- Pripremite albumin (ljudski) u otopini natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) u infuzijskoj vrećici od 100 ml [poli(vinilklorid) (PVC) ili poliolefin (PO)] prema tablici 1 u nastavku.
 - **Napomena:** Albumin (ljudski) potreban je samo za dozu od 0,2 mg kako bi se spriječila adsorpcija odronekstamaba na intravenski filter. Kada koristite albumin (ljudski), pogledajte „Sljedivost” u dijelu 4.4.
- Konačna koncentracija albumina (ljudskog) treba biti 0,04 %.

Tablica 1: Primjeri koncentracije i volumena albumina (ljudskog) potrebnih za dozu od 0,2 mg

Koncentracija albumina (ljudskog) ^a	Volumen albumina (ljudskog) koji se dodaje u 100 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %), infuzijska vrećica
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml

^a Albumin (ljudski): upotrijebite koncentraciju ovisno o lokalnoj dostupnosti. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na sljedeće jačine: 5 %, 20 % ili 25 %.

- Laganim preokretanjem izmiješajte albumin (ljudski) i otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %). Nemojte tresti.
- Uzmite 1 bočicu lijeka Ordspono od 2 mg.
- Navucite 0,1 ml iz bočice lijeka Ordspono od 2 mg pomoću štrcaljke od 1 ml i dodajte ga u pripremljenu infuzijsku vrećicu od 100 ml.
- Izmiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem. Nemojte tresti.

Priprema doze od 0,5 mg

- Uzmite infuzijsku vrećicu od 50 ml (PVC ili PO) koja sadrži otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %).
- Uzmite 1 bočicu lijeka Ordspono od 2 mg.
- Navucite 0,25 ml iz bočice lijeka Ordspono od 2 mg pomoću štrcaljke od 1 ml i dodajte ga u infuzijsku vrećicu od 50 ml.
- Izmiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem. Nemojte tresti.

Priprema doze od 1 mg ili više

- Uzmite intravensku vrećicu od 50 ml ili 100 ml (PVC ili PO) koja sadrži otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %).
- Uzmite potreban broj bočica i navucite odgovarajuću količinu lijeka Ordspono.
 - Volumen potreban za željenu dozu potražite u tablici 2.

- Volumen potreban za prilagodbe doze potražite u tablici 3 (pogledajte dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka).
- Dodajte odgovarajući volumen lijeka Ordspono u infuzijsku vrećicu.
- Izmiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem. Nemojte tresti.

Tablice sa sažetim podacima za razrjeđivanje prije primjene

Tablica 2: Volumeni lijeka Ordspono koje treba dodati u infuzijsku vrećicu

Doza lijeka Ordspono (mg)	Količina lijeka Ordspono po bočici (mg)	Koncentracija bočice (mg/ml)	Ukupni volumen lijeka Ordspono za pripremu doze (ml)	Potreban albumin (ljudski)	Otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %), volumen infuzijske vrećice (PO ili PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Da	100
0,5	2	2	0,25	Ne	50
2	2	2	1	Ne	50 ili 100
10	2	2	5	Ne	50 ili 100
80	80	20	4	Ne	50 ili 100
160	80	20	8	Ne	50 ili 100
320	320	20	16	Ne	50 ili 100

Tablica 3: Drugi volumeni lijeka Ordspono koje treba dodati u infuzijsku vrećicu za prilagodbe doze

Doza lijeka Ordspono (mg)	Količina lijeka Ordspono po bočici (mg)	Koncentracija bočice (mg/ml)	Ukupni volumen lijeka Ordspono (ml)	Potreban albumin (ljudski)	Otopina natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %), volumen infuzijske vrećice (PO ili PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Ne	50 ili 100
5	2	2	2,5	Ne	50 ili 100
40	80	20	2	Ne	50 ili 100

Za uvjete čuvanja razrijeđene otopine u infuzijskim vrećicama vidjeti dio „Čuvanje” u nastavku.

Način primjene

Ordspono je namijenjen samo za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja. Ordspono se mora razrijediti primjenom aseptične tehnike.

- U prvom ciklusu lijek Ordspono primjenjuje se kao infuzija u trajanju od 4 sata. Ako se lijek Ordspono podnosi 1. dana 2. ciklusa, vrijeme infuzije može se skratiti na 1 sat za sve naredne doze.
- Ordspono se ne smije primjenjivati kao brza intravenska injekcija ili intravenski bolus.
- Vidjeti tablicu 1 za premedikaciju i postmedikaciju.
- Za doze koje se ne podnose, vidjeti smjernice za zbrinjavanje u tablicama 4, 5 i 6.

Nakon što se lijek Ordspono razrijedi prema uputama iznad, primijenite ga na sljedeći način:

- Pripremljenu vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži konačnu otopinu lijeka Ordspono spojite na intravensku cjevčicu od poli(vinilklorida) (PVC), PVC-a obloženog polietilenom (PE) ili poliuretana (PU). Preporučuje se uporaba poli(etersulfonskog) (PES) filtra od 0,2 mikrometra ili 5 mikrometara.
- Napunite intravensku cjevčicu lijekom Ordspono do kraja.
- Nemojte miješati lijek Ordspono s drugim lijekovima niti istodobno primjenjivati druge lijekove kroz istu intravensku liniju.
- Po završetku primjene infuzije lijeka Ordspono isperite infuzijsku liniju odgovarajućim volumenom otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste osigurali primjenu cijelog sadržaja infuzijske vrećice.

Čuvanje

Neotvorena bočica

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u originalnom vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvanje razrijeđene otopine

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je za razrijeđenu Ordspono otopinu za infuziju kako slijedi:

- u hladnjaku (2 °C – 8 °C) za sve doze do 24 sata
- na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) do 6 sati za dozu od 0,2 mg s albuminom (ljudskim)
- na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) do 12 sati za dozu od 0,5 mg ili više doze.

Razrijeđenu otopinu za infuziju bacite ako vrijeme čuvanja premašuje ove granice.

Zbrinjavanje

Odlaganje lijekova u okoliš treba smanjiti na najmanju moguću mjeru. Lijekovi se ne smiju baciti u otpadne vode i treba izbjegavati odlaganje u kućni otpad.

Potrebno je strogo se pridržavati sljedećih smjernica u vezi s uporabom i zbrinjavanjem štrcaljki i drugih oštih medicinskih predmeta:

- Igle i štrcaljke nikada se ne smiju ponovno upotrebljavati.
- Sve iskorištene igle i štrcaljke stavite u neprobojan spremnik za odlaganje oštih predmeta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.