

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò consentirà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ordspono 2 mg concentrato per soluzione per infusione

Ordspono 80 mg concentrato per soluzione per infusione

Ordspono 320 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ordspono 2 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni fiala monodose contiene 2 mg di odronextamab in 1 ml a una concentrazione di 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni fiala monodose contiene 80 mg di odronextamab in 4 ml a una concentrazione di 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni fiala monodose contiene 320 mg di odronextamab in 16 ml a una concentrazione di 20 mg/ml.

Odronextamab è un anticorpo bispecifico ricombinante umano a base di immunoglobuline (Ig)G4 che si lega a CD20 e CD3. Odronextamab è prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante in coltura in sospensione di cellule di ovaio di criceto cinese (CHO).

Eccipiente con effetti noti

La fiala da 2 mg di odronextamab contiene 1 mg di polisorbato 80 in ogni fiala da 1 ml, equivalente a 1 mg/ml.

La fiala da 80 mg di odronextamab contiene 4 mg di polisorbato 80 in ogni fiala da 4 ml, equivalente a 1 mg/ml.

La fiala da 320 mg di odronextamab contiene 16 mg di polisorbato 80 in ogni fiala da 16 ml, equivalente a 1 mg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido con pH di 5,8 e un intervallo di osmolalità compreso tra 276 e 414 mmol/kg per 2 mg/ml (2 mg) e tra 291 e 437 mmol/kg per 20 mg/ml (80 mg e 320 mg)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ordospono in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare recidivante o refrattario (FL r/r) dopo due o più linee di terapia sistemica.

Ordospono in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante o refrattario (DLBCL r/r), dopo due o più linee di terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ordospono deve essere somministrato solo sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti oncologici, e che abbia accesso a un adeguato supporto medico per gestire le reazioni gravi associate alla sindrome da rilascio di citochine (SRC) (vedere paragrafo 4.4). Prima della somministrazione di Ordospono per il Ciclo 1 deve essere disponibile almeno 1 dose di tocilizumab da utilizzare in caso di SRC. Deve essere disponibile l'accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore dall'uso della dose precedente di tocilizumab.

Posologia

Profilassi, premedicazioni e post-medicaioni per il trattamento di pazienti affetti da FL r/r o DLBCL r/r

Ordospono deve essere somministrato a pazienti ben idratati.

Per ridurre il rischio di sindrome da rilascio di citochine (SRC) o di reazioni correlate all'infusione (IRR) le premedicazioni devono essere somministrate per ciascuna dose nel Ciclo 1 e nel Ciclo 2, nei Giorni 1 e 8 e le post-medicaioni per il Ciclo 1, Giorni 3, 10 e 17 e Ciclo 2, Giorno 2, come descritto nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.4).

Le premedicazioni possono essere continuate oltre il Ciclo 2, Giorno 8, fino a quando la dose è tollerata senza manifestare SRC o IRR. Inoltre, si raccomanda la profilassi per ridurre il rischio di infezione (vedere paragrafo 4.4), sindrome da lisi tumorale (TLS) e reazioni avverse gastrointestinali (GI) indotte da corticosteroidi.

Tabella 1: Premedicazioni e post-medicaioni per pazienti con FL r/r o DLBCL r/r

Ciclo di trattamento e giorno	Farmaco	Dose	Somministrazione relativa all'infusione di Ordospono
Ciclo 1: Giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16	Corticosteroide	Desametasone 10 mg per via orale o equivalente Omettere nei giorni 2, 9 e 16, se le infusioni vengono somministrate in giorni consecutivi.	Da 12 a 24 ore prima dell'infusione
	Corticosteroide	Desametasone 20 mg per via endovenosa	Da 1 a 3 ore prima dell'infusione
	Antistaminico	Difenidramina cloridrato 25 mg per via orale o endovenosa o equivalente antistaminico	Da 30 a 60 minuti prima dell'infusione
	Antipiretico	Paracetamolo da 650 mg a 1 000 mg per via orale	Da 30 a 60 minuti prima dell'infusione
Ciclo 1: Giorni 3, 10 e 17	Corticosteroide	Desametasone 10 mg per via orale o equivalente	24 ore dopo l'infusione

Ciclo 2: Giorno 1	Corticosteroide	Desametasone 10 mg per via orale o equivalente	Da 12 a 24 ore prima dell'infusione
	Corticosteroide	Desametasone 20 mg per via endovenosa	Da 1 a 3 ore prima dell'infusione
	Antistaminico	Difenidramina cloridrato 25 mg per via orale o endovenosa o equivalente antistaminico	Da 30 a 60 minuti prima dell'infusione
	Antipiretico	Paracetamolo da 650 mg a 1 000 mg per via orale	Da 30 a 60 minuti prima dell'infusione
Ciclo 2: Giorno 2	Corticosteroide	Desametasone 10 mg per via orale o equivalente	24 ore dopo l'infusione
Ciclo 2: Giorno 8	Corticosteroide	Desametasone 10 mg* per via endovenosa	Da 1 a 3 ore prima dell'infusione
	Antistaminico	Difenidramina cloridrato 25 mg per via orale o endovenosa o equivalente antistaminico	Da 30 a 60 minuti prima dell'infusione
	Antipiretico	Paracetamolo da 650 mg a 1 000 mg per via orale	Da 30 a 60 minuti prima dell'infusione
*Se la SRC o l'IRR si verifica con la dose del Giorno 1 del Ciclo 2, somministrare desametasone 20 mg per via endovenosa per la dose successiva finché la dose non verrà tollerata senza manifestare SRC o IRR.			

Dose raccomandata

La dose raccomandata per Ordspono è presentata nella Tabella 2. Per i Cicli da 1 a 4, un ciclo di trattamento dura 21 giorni. Ogni dose deve essere somministrata solo se la dose precedente viene tollerata. Per le dosi non tollerate, fare riferimento alle Tabelle 4, 5 e 6.

Ordspono deve essere somministrato fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Tabella 2: Dose raccomandata

		FL r/r	DLBCL r/r	
Giorno di trattamento		Dose di Ordspono		Durata dell'infusione
Ciclo 1 ^a (Dosaggio incrementale)	Giorno 1	0,2 mg		Somministrare Ordspono come infusione di 4 ore.
	Giorno 2	0,5 mg		
	Giorno 8	2 mg		
	Giorno 9	2 mg		
	Giorno 15	10 mg		
	Giorno 16	10 mg		
Cicli da 2 a 4 ^a	Giorno 1	80 mg	160 mg	Somministrare Ordspono come infusione di 4 ore il Giorno 1 del Ciclo 2. Se tollerato, per tutte le dosi successive a partire dal Ciclo 2, Giorno 8, il tempo di infusione può essere ridotto a 1 ora.
	Giorno 8	80 mg	160 mg	
	Giorno 15	80 mg	160 mg	

		FL r/r	DLBCL r/r	
Mantenimento (Ogni 2 settimane)	Iniziare 1 settimana dopo la fine del Ciclo 4	160 mg	320 mg	Somministrare Ordspono come infusione di 1 ora ogni due settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.
Mantenimento (Ogni 4 settimane)	Se un paziente ha una risposta completa (CR) per 9 mesi, è opportuno somministrare la dose di mantenimento di Ordspono ogni 4 settimane.	160 mg	320 mg	Somministrare Ordspono come infusione di 1 ora ogni 4 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.
FL r/r = linfoma follicolare recidivante o refrattario; DLBCL r/r = linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante o refrattario ^a Per i Cicli da 1 a 4, un ciclo di trattamento dura 21 giorni.				

Raccomandazioni per la ripresa della terapia con Ordspono dopo un ritardo della dose in pazienti con FL r/r o DLBCL r/r

La Tabella 3 fornisce raccomandazioni per la ripresa della terapia dopo un ritardo nella somministrazione della dose. Per raccomandazioni sulla ripresa della terapia dopo ritardi nella somministrazione della dose dovuti a SRC, consultare la Tabella 4, o dovuti a IRR o TLS, consultare la Tabella 6.

Tabella 3: Raccomandazioni per la ripresa della terapia con Ordspono dopo un ritardo della dose

Ciclo	Giorno	Ultima dose somministrata	Tempo dall'ultima dose somministrata	Azione per la dose successiva
1	1	0,2 mg	Più di 3 giorni	Riavvio da 0,2 mg (Ciclo 1, Giorno 1)
	2	0,5 mg	Meno di 2 settimane	Somministrare la dose successiva programmata ^a
			2 settimane o più	Riavvio da 0,2 mg (Ciclo 1, Giorno 1)
	8 e 9	2 mg	Meno di 3 settimane	Somministrare la dose successiva programmata ^a
			Da 3 a 4 settimane	Somministrare 2 mg (Ciclo 1, Giorno 9), quindi riprendere il programma di trattamento programmato.
			Più di 4 settimane	Riavvio da 0,2 mg (Ciclo 1, Giorno 1)
	15 e 16	10 mg	Meno di 3 settimane	Somministrare la dose successiva programmata ^a
			Da 3 a 5 settimane	Somministrare 10 mg (Ciclo 1, Giorno 16), quindi riprendere il

				programma di trattamento programmato.
			Più di 5 settimane	Riavvio da 0,2 mg (Ciclo 1, Giorno 1)
Da 2 a 4	1, 8, 15	• FL r/r: 80 mg • DLBCL r/r: 160 mg	Meno di 7 settimane	Somministrare la dose successiva programmata ^a
			Da 7 a 10 settimane	Somministrare 10 mg (Ciclo 1, Giorno 16), quindi riprendere il programma di trattamento programmato.
			Più di 10 settimane	Riavvio da 0,2 mg (Ciclo 1, Giorno 1)
Mantenimento	Ogni 2 settimane OPPURE Ogni 4 settimane dopo la CR mantenuta per 9 mesi	• FL r/r: 160 mg • DLBCL r/r: 320 mg	Meno di 7 settimane	Somministrare la dose successiva programmata ^a
			Da 7 a 10 settimane	Somministrare 10 mg (Ciclo 1, Giorno 16), quindi riprendere il programma di trattamento programmato.
			Più di 10 settimane	Riavvio da 0,2 mg (Ciclo 1, Giorno 1)
NOTA: somministrare le premedicazioni e le post-medicaizoni come da Tabella 1. FL r/r = linfoma follicolare recidivante o refrattario; DLBCL r/r = linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante o refrattario ^a Come da Tabella 2, riprendere il programma di trattamento senza saltare le dosi.				

Gestione delle reazioni avverse nel trattamento di pazienti con FL r/r o DLBCL r/r

Sindrome da rilascio di citochine

La SRC deve essere identificata in base alla presentazione clinica (vedere paragrafo 4.4). Altre cause di febbre, ipossia e ipotensione devono essere valutate e trattate. Se si sospetta una SRC, sospendere Ordspono fino alla risoluzione della stessa. La SRC deve essere gestita secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 4. Deve essere somministrata una terapia di supporto per la SRC, che può includere cure intensive per la SRC grave o potenzialmente letale.

In caso di SRC di Grado 1, 2 o 3, devono essere somministrate le pre-meditazioni prima della successiva dose di Ordspono, e i pazienti devono essere monitorati più frequentemente. Fare riferimento alla Tabella 1 per ulteriori informazioni sulle premeditazioni.

Tabella 4: Raccomandazioni per la gestione della sindrome da rilascio di citochine

Grado ^a	Presentazione dei sintomi	Azioni
Grado 1	Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	• Sospendere l'infusione di Ordspono. • La gestione deve avvenire secondo le attuali linee guida per la pratica. Nei casi di età avanzata, comorbidità, febbre refrattaria agli antipiretici, è necessario prendere in considerazione la somministrazione di desametasone^b e/o tocilizumab^c. • Riprendere quando i sintomi clinici della SRC si risolvono.^d
Grado 2	Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con: Ipotensione che non richiede vasopressori e/o	• Sospendere l'infusione di Ordspono e somministrare desametasone^b e/o tocilizumab^c. • Riprendere quando i sintomi clinici della SRC si risolvono.^d

Grado ^a	Presentazione dei sintomi	Azioni
	Ipossia che richiede ossigeno a basso flusso ^e mediante cannula nasale o blow-by	- Per la dose successiva di Ordspono, monitorare più frequentemente e prendere in considerazione il ricovero. - La SRC ricorrente di Grado 2 deve essere gestita secondo la SRC di Grado 3.
Grado 3	Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con: Ipotensione che richiede un vasopressore (con o senza vasopressina) e/o Ipossia che richiede ossigeno ad alto flusso ^e mediante cannula nasale, mascherina, maschera non-rebreather o maschera Venturi.	- Sospendere l'infusione di Ordspono, somministrare desametasone^f e/o tocilizumab^c e fornire una terapia di supporto, che può includere una terapia intensiva. - Quando i sintomi clinici della SRC si risolvono, la dose successiva di Ordspono deve essere somministrata almeno 5 giorni dopo la dose precedente, come segue: - Ricoverare in ospedale per la dose successiva di Ordspono. - per la SRC che si verifica al Ciclo 1, Giorno 1 o al Ciclo 1, Giorno 2, le dosi di 0,2 mg o 0,5 mg di Ordspono devono essere rispettivamente ripetute. - Per la SRC che si verifica al Ciclo 1, Giorno 8 o successivo, ridurre al 50% l'ultima dose ricevuta. - In assenza di recidiva, completare il dosaggio incrementale (se pertinente) e continuare la somministrazione come da Tabella 2. - Se la SRC si ripresenta, gestire secondo le indicazioni della presente tabella. Se la SRC è refrattaria a desametasone e tocilizumab: - Prendere in considerazione una terapia anticitochinica alternativa e/o una terapia immunosoppressiva alternativa.
Grado 4	Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con: Ipotensione che richiede più vasopressori (esclusa la vasopressina) e/o Ipossia che richiede ossigeno per pressione positiva (ad es. CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica).	- Interrompere definitivamente Ordspono. - Gestire la SRC mediante somministrazione di desametasone^f e/o tocilizumab^c e fornire una terapia di supporto, che può includere una terapia intensiva. Se la SRC è refrattaria a desametasone e tocilizumab: - Prendere in considerazione una terapia anticitochinica alternativa e/o una terapia immunosoppressiva alternativa.
^a	In base alla classificazione di consenso della American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) per la SRC (Lee et al., 2019).	
^b	Desametasone deve essere somministrato alla dose di 10-20 mg al giorno per via endovenosa (o equivalente).	
^c	Tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (non superare 800 mg per dose) secondo necessità per la gestione della SRC.	
^d	In caso di ritardo nella somministrazione della dose, fare riferimento alla Tabella 3 per informazioni sul riavvio di Ordspono dopo ritardi nella somministrazione della dose.	
^e	Ossigeno a basso flusso definito come ossigeno erogato a < 6 L/minuto; ossigeno ad alto flusso definito come ossigeno erogato a ≥ 6 L/minuto.	
^f	Il desametasone deve essere somministrato alla dose di 10-20 mg per via endovenosa ogni 6 ore.	

Al primo segno di tossicità neurologica, tra cui ICANS, valutare la necessità di una visita neurologica ed escludere altre cause dei sintomi neurologici. Fornire una terapia di supporto, che può includere terapia intensiva.

La Tabella 5 fornisce raccomandazioni per la gestione dell'ICANS. La Tabella 6 include le raccomandazioni per la gestione della tossicità neurologica esclusa l'ICANS, oltre alle altre reazioni avverse.

Tabella 5: Raccomandazioni per la gestione dell'ICANS

Grado^{a,b}	Presentazione dei sintomi^b	Azioni
Grado 1	Punteggio ICE ^c 7-9 o livello depresso di coscienza: si sveglia spontaneamente	Sospendere Ordspono fino alla risoluzione dell'ICANS.^d - Cure di supporto: - Monitorare i sintomi neurologici. - Valutare una possibile visita neurologica e imaging, come clinicamente indicato. - Valutare una possibile profilassi delle crisi con farmaci antiepilettici non sedativi (come il levetiracetam). - Valutare la possibilità di desametasone. In caso di SRC concomitante, trattare anche con tocilizumab.^e
Grado 2	Punteggio ICE ^c 3-6 o livello depresso di coscienza: si sveglia alla voce	Sospendere Ordspono fino alla risoluzione dell'ICANS.^d - Cure di supporto come per Grado 1. 1 dose di desametasone 10 mg per via endovenosa e nuova valutazione. Ripetere ogni 6-12 ore secondo necessità fino a risoluzione o basale. In caso di SRC concomitante, trattare anche con tocilizumab.^e
Grado 3	Punteggio ICE ^c 0-2 o livello depresso di coscienza: si sveglia solo allo stimolo tattile, oppure convulsioni: - qualsiasi crisi clinica, focale o generalizzata, che si risolva rapidamente, oppure - crisi non convulsive sull'encefalogramma (EEG) che si risolvono con intervento. oppure	Interrompere definitivamente Ordspono. - Cure di supporto come per Grado 1. - Desametasone 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore o metilprednisolone 1 mg/kg per via endovenosa ogni 12 ore.^f In caso di SRC concomitante, trattare anche con tocilizumab.^e

	aumento della pressione intracranica (ICP): edema focale/locale alla neuroimmagine	
Grado 4	Punteggio ICE^c 0 o livello depresso di coscienza: - il paziente non è risvegliabile o necessita di stimoli tattili vigorosi o ripetitivi per essere svegliato, oppure - stupore o coma, oppure convulsioni: - crisi prolungate potenzialmente letali (> 5 minuti), oppure - crisi cliniche o elettriche ripetitive senza ritorno al basale tra una e l'altra, oppure risultati motori: - debolezza motoria focale profonda, come emiparesi o paraparesi, oppure aumento della pressione intracranica (ICP)/edema cerebrale, con segni/sintomi quali: - edema cerebrale diffuso alla neuroimmagine o - postura decerebrata o decorticata, oppure - paralisi del VI nervo cranico o - papilledema, o - triade di Cushing	Interrompere definitivamente Ordspono. - Considerare l'UTI come clinicamente indicato, considerare la ventilazione meccanica per la protezione delle vie aeree. - Cure di supporto come per Grado 1. - Corticosteroidi ad alte dosi.^f - In caso di aumento della pressione intracranica (ICP)/edema cerebrale, seguire le misure standard di cura per controllare l'ICP; considerare la consultazione di un neurochirurgo. In caso di SRC concomitante, trattare anche con tocilizumab.^e

^a Classificare l'ICANS secondo la classificazione di consenso ASTCT ICANS.

^b Il grado dell'ICANS è determinato dall'evento più grave (punteggio ICE, livello di coscienza, crisi, risultati motori, aumento dell'ICP/edema cerebrale) non attribuibile a nessun'altra causa.

^c Se il paziente è risvegliabile e in grado di eseguire la valutazione ICE, valutare: Orientamento (orientato rispetto ad anno, mese, città, ospedale = 4 punti); denominazione (nominare 3 oggetti, ad esempio, indicare l'orologio, la penna, il bottone = 3 punti); seguire i comandi (ad esempio, "mostrami 2 dita" o "chiudi gli occhi e tira fuori la lingua" = 1 punto); scrittura (capacità di scrivere una frase standard = 1 punto); attenzione (contare all'indietro da 100 per dieci = 1 punto). Se il paziente non è risvegliabile e non è in grado di eseguire la valutazione ICE (ICANS di Grado 4) = 0 punti.

^d Se vi è un ritardo della dose, fare riferimento alla Tabella 3 per informazioni sulla ripresa di Ordspono dopo un ritardo della dose.

^e Tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (non superare 800 mg/dose).

^f Nei pazienti che assumono corticosteroidi per il trattamento della SRC e/o della tossicità neurologica, si raccomanda la profilassi antimicotica, come clinicamente indicato.

^g Per esempio, metilprednisolone 1000 mg/die per via endovenosa per 3 giorni, seguito da rapida riduzione della dose.

Altre reazioni avverse

Tabella 6: Modifiche della dose per altre reazioni avverse

Reazione avversa	Gravità	Modifiche della dose di Ordspono
Reazioni correlate all'infusione	Grado 2	Interrompere e gestire in modo appropriato. Riprendere a una velocità di infusione del 50% e aumentare se tollerato.
	Grado 3	Interrompere e gestire secondo la pratica clinica standard. Dopo la risoluzione dell'evento, attendere 24 ore e ripetere la dose (ridurre del 50% per dosi ≥ 2 mg).
	Grado 4	Interrompere definitivamente.
Infezioni	Gradi da 1 a 4	Sospendere Ordspono nei pazienti con infezione attiva fino alla sua risoluzione. ^a Per il Grado 4, prendere in considerazione l'interruzione permanente di Ordspono. ^a
Tossicità neurologica esclusa ICANS	Grado 2 ^b e 3	Sospendere Ordspono fino a quando i sintomi di tossicità neurologica non migliorano al Grado 1 o al basale. Fornire terapia di supporto e valutare la necessità di una visita neurologica.
	Grado 4	Interrompere definitivamente Ordspono.
Sindrome da lisi tumorale	Grado 3 e 4	Sospendere Ordspono e gestire secondo la pratica clinica standard. Al termine della risoluzione: • Per dosi $\leq 0,5$ mg, riprendere da 0,2 mg (Ciclo 1, Giorno 1). In assenza di recidiva, continuare con lo schema di somministrazione come da Tabella 2. • Per dosi ≥ 2 mg, riprendere al 50% dell'ultima dose ricevuta. In assenza di recidiva, continuare con lo schema di somministrazione come da Tabella 2 senza saltare le dosi. • In caso di recidiva di SLT, gestire secondo le linee guida di questa tabella. Mantenere almeno 2 giorni tra le dosi consecutive fino alla fine del Ciclo 1.
Neutropenia	Conta assoluta dei neutrofili inferiore a $0,5 \times 10^9/l$	Sospendere Ordspono finché la conta assoluta dei neutrofili non è pari o superiore a $0,5 \times 10^9/l$. ^a
Trombocitopenia	Conta piastrinica inferiore a $50 \times 10^9/l$	Sospendere Ordspono finché la conta piastrinica non è pari o superiore a $50 \times 10^9/l$. ^a
Altre reazioni avverse	Altre reazioni avverse di Grado 3	Sospendere Ordspono fino a risoluzione completa, risoluzione al Grado 1 o al basale, quindi continuare il dosaggio. ^a
	Altre reazioni avverse di Grado 4	Interrompere definitivamente. I pazienti con anomalie di laboratorio transitorie di Grado 4 possono riprendere il trattamento ^a alla risoluzione al Grado 1 o al basale.

Reazione avversa	Gravità	Modifiche della dose di Ordspono
Le reazioni avverse sono state valutate in base ai Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE) versione 4.03 nello Studio 1333 e versione 5.0 nello Studio 1625.		
^a In caso di ritardo della somministrazione, fare riferimento alla Tabella 3 per le raccomandazioni sul riavvio di Ordspono dopo ritardi nella somministrazione della dose.		
^b Valutare il tipo di tossicità neurologica prima di decidere di sospendere Ordspono.		

Popolazioni speciali

Anziani

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Ordspono non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica grave (bilirubina totale da > 3 a $10 \times$ ULN e qualsiasi AST). Non è possibile formulare raccomandazioni sulla dose per i pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ordspono nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Nessun dato è disponibile.

Modo di somministrazione

Ordspono è esclusivamente per uso endovenoso dopo diluizione.

- Il primo ciclo di Ordspono viene somministrato come infusione di 4 ore. Se Ordspono viene tollerato il Ciclo 2, il Giorno 1, il tempo di infusione può essere ridotto a 1 ora per tutte le dosi successive. Fare riferimento alla Tabella 2.
- Ordspono deve essere somministrato come infusione endovenosa attraverso una linea di infusione dedicata.
- Ordspono non deve essere somministrato mediante infusione rapida endovenosa o bolo endovenoso.
- Vedere la Tabella 1 per le premedicazioni e le postmedicazioni.
- Per le dosi non tollerate, fare riferimento alle Tabelle 4, 5 e 6 per la guida sulla gestione.

Ordspono deve essere diluito utilizzando una tecnica asettica.

Per le istruzioni sulla diluizione di Ordspono prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Anche i materiali compatibili per i tubi sono descritti nel paragrafo 6.6. Si consiglia di utilizzare un filtro in polietersulfone (PES) da 0,2 micron o 5 micron.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati. Se si utilizza una soluzione di albumina (umana) nei casi come suggerito nel paragrafo 6.6, il nome e il numero di lotto devono essere chiaramente registrati per garantire la tracciabilità completa.

Sindrome da rilascio di citochine (SRC) e reazioni correlate all'infusione (IRR)

Ordspono può causare la sindrome da rilascio di citochine (SRC), che può essere grave o potenzialmente letale (vedere paragrafo 4.8).

I segni e sintomi clinici della SRC includevano, a titolo esemplificativo, febbre, ipotensione, ipossia, tachicardia, brividi, dispnea e mal di testa. Gli eventi di SRC si sono verificati prevalentemente nel Ciclo 1. Un aumento transitorio degli enzimi epatici è stato osservato nei pazienti che manifestano SRC. Vedere paragrafi 4.2 e 4.8 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione della SRC.

La terapia deve essere avviata seguendo lo schema di dosaggio incrementale di Ordspono, le premedicazioni devono essere somministrate per ridurre il rischio di SRC e i pazienti devono essere conseguentemente monitorati per potenziale SRC a seguito di Ordspono. Lo schema di dosaggio incrementale e le premedicazioni sono stati stabiliti per mitigare il rischio di SRC e devono essere seguiti (vedere paragrafo 4.2).

Monitoraggio e gestione della SRC

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di SRC durante e dopo la somministrazione di Ordspono, per una gestione immediata, e devono rimanere in prossimità di una struttura clinica abilitata per almeno 24 ore dopo la somministrazione di ciascuna dose nell'ambito dello schema di dosaggio incrementale di Ordspono e dopo la prima dose completa. Al primo segno di SRC, i pazienti devono essere immediatamente valutati per il ricovero ospedaliero, gestiti secondo le linee guida fornite nella Tabella 4 e trattati con una terapia di supporto; sospendere o interrompere definitivamente Ordspono in base alla gravità. Ai pazienti deve essere consigliato di rivolgersi immediatamente a un medico qualora si manifestino segni o sintomi di SRC in qualsiasi momento.

I pazienti che manifestano SRC (o altre reazioni avverse che compromettono lo stato di coscienza) devono essere valutati e devono essere loro consigliato di non guidare e astenersi dall'utilizzare macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi fino alla risoluzione (vedere paragrafo 4.7).

Alcune manifestazioni di reazioni correlate all'infusione (IRR) possono essere clinicamente indistinguibili dalle manifestazioni di SRC. Per l'IRR, sospendere, rallentare la velocità di infusione o interrompere definitivamente Ordspono in base alla gravità della reazione (vedere paragrafo 4.2).

Infezioni serie

Ordspono può causare infezioni serie o fatali (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio e gestione di infezioni serie

I pazienti devono essere monitorati per il manifestarsi di possibili infezioni batteriche e fungine e per infezioni virali nuove o riattivate prima e durante il trattamento con Ordspono e devono essere trattati in modo appropriato. Ordspono non deve essere somministrato in presenza di infezione attiva. Occorre prestare attenzione quando si prende in considerazione l'uso di Ordspono in pazienti con anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche. Somministrare antimicrobici profilattici come appropriato.

Il trattamento profilattico per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP) è raccomandato per tutti i pazienti. Il trattamento profilattico è raccomandato per i pazienti con anamnesi di infezioni da virus dell'herpes e infezioni da citomegalovirus (CMV). Il trattamento antivirale è raccomandato per i pazienti con antigene di superficie dell'epatite B positivo, anticorpi anti-core dell'epatite B e/o carica virale misurabile. Le immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) devono essere prese in considerazione in base alle linee guida.

Neutropenia febbrile è stata segnalata durante il trattamento con Ordspono. In caso di neutropenia febbrile, i pazienti devono essere valutati per eventuali infezioni e gestiti con antibiotici, liquidi e altre cure di supporto, in conformità alle linee guida locali.

Sospendere Ordspono o prendere in considerazione l'interruzione definitiva di Ordspono in base alla gravità (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità neurologica

A seguito del trattamento con Ordspono si sono verificate tossicità neurologiche anche gravi, tra cui la sindrome da neurotossicità associata alle cellule immunitarie effettrici (ICANS), afasia ed encefalopatia.

Monitoraggio e gestione delle tossicità neurologiche

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di tossicità neurologiche, valutati e sottoposti a cure di supporto; sospendere o interrompere definitivamente Ordspono sulla base della gravità (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere invitati a rivolgersi a un medico qualora dovessero presentarsi segni o sintomi di tossicità neurologica.

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

La TLS è stata segnalata in pazienti trattati con odronextamab (vedere paragrafo 4.8). Pazienti con elevato carico tumorale, tumori a rapida proliferazione o disfunzione renale sono a maggiore rischio di sindrome da lisi tumorale. I pazienti con un rischio aumentato di TLS devono ricevere idratazione e profilassi anti-iperuricemia (per es., allopurinolo o rasburicase) adeguate prima della somministrazione di odonextamab.

Monitoraggio e gestione della TLS

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di TLS, inclusi i valori ematochimici; eventuali anomalie devono essere trattate tempestivamente.

Polmonite/interstiziopatia polmonare (ILD)

La Polmonite/ILD, che può essere potenzialmente letale o fatale, è stata segnalata in pazienti che hanno ricevuto odronextamab e deve essere presa in considerazione in caso di sintomi respiratori senza alcun agente patogeno.

Scheda Paziente

La Scheda Paziente descrive i segni e i sintomi comuni della SRC e della tossicità neurologica e fornisce istruzioni su quando un paziente deve richiedere assistenza medica immediata. Il medico prescrittore deve discutere con il paziente i rischi della terapia a base di Ordspono. I pazienti devono ricevere la Scheda Paziente ed essere istruiti a portarla sempre con sé e devono mostrarla a tutti i loro operatori sanitari.

Immunizzazione

I vaccini vivi e/o vivi attenuati non devono essere somministrati in concomitanza con Ordspono. Non sono stati condotti studi su pazienti che hanno recentemente ricevuto vaccini vivi.

Eccipienti

Questo medicinale contiene polisorbato 80, che può provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. L'inizio del trattamento con Ordspono causa un aumento transitorio delle citochine, che possono sopprimere l'attività enzimatica del CYP450. Il rischio massimo si verifica durante il Ciclo 1 nei pazienti che ricevono substrati del CYP450 in concomitanza, in particolare quelli con un indice terapeutico ristretto (ad es., warfarin, ciclosporina o teofillina). All'inizio della terapia con Ordspono in pazienti trattati con substrati del CYP450 con un indice terapeutico ristretto, deve essere preso in considerazione il monitoraggio terapeutico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Ordspono e per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Ordspono in donne in gravidanza non sono disponibili. Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva o dello sviluppo negli animali con odronextamab. È noto che l'immunoglobulina umana G (IgG) attraversa la placenta; pertanto, odronextamab può potenzialmente essere trasferito dalla madre al feto in fase di sviluppo. In base al suo meccanismo d'azione, odronextamab può causare danni al feto, compresa la linfocitopenia a cellule B, quando somministrato a una donna incinta (vedere paragrafo 5.1). Ordspono non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi.

Allattamento

Non vi sono informazioni riguardanti la presenza di odronextamab nel latte umano, gli effetti sul neonato allattato al seno o gli effetti sulla produzione di latte. È noto che le IgG umane possono essere secrete nel latte umano. Le donne devono essere informate di non allattare al seno durante il trattamento con Ordspono e per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose a causa del potenziale rischio di gravi reazioni avverse nel bambino allattato al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di odronextamab sulla fertilità nell'uomo. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi sugli organi riproduttivi maschili o femminili, o sui parametri di fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ordspono altera lievemente la capacità di guidare utilizzare macchinari. I pazienti che manifestano SRC (o altre reazioni avverse che compromettono lo stato di coscienza) devono essere valutati e devono essere loro consigliato di non guidare e astenersi dall'utilizzare macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi fino alla risoluzione.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state: sindrome da rilascio di citochine (54%), neutropenia (41%), piressia (39%), anemia (38%), trombocitopenia (27%), diarrea (24%) e COVID-19 (22%).

Le reazioni avverse gravi più comuni (di Grado ≥ 3 secondo i criteri NCI CTCAE) sono state: neutropenia (34%), anemia (19%), trombocitopenia (13%), linfopenia (12%), polmonite (10%), leucopenia (9%), COVID-19 (8%), ipokaliemia (6%) e iperglicemia (5%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state: sindrome da rilascio di citochine (14%), polmonite (9%), COVID-19 (9%) e piressia (6%).

La frequenza di interruzione dell'infusione di Ordspono a causa di una reazione avversa è stata del 16%.

La frequenza di interruzione del trattamento dovuta a una reazione avversa è stata del 14%. Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione sono state COVID-19 (2,4%), polmonite (1,3%) ed encefalopatia (0,8%).

Tabella delle reazioni avverse

Se non diversamente indicato, le frequenze delle reazioni avverse si basano sulle frequenze degli eventi avversi per qualsiasi causa identificata in una popolazione di sicurezza raggruppata di 372 pazienti che hanno ricevuto odronextamab come agente singolo in due studi multicentrici in aperto (Studio 1333 e Studio 1625), compresi 153 pazienti con FL r/r e 219 pazienti con DLBCL r/r. L'esposizione mediana a odronextamab è stata di 20,4 settimane (intervallo: da 0,4 a 195,7 settimane) (vedere paragrafo 5.1).

Durante lo sviluppo sono stati utilizzati due diversi regimi incrementali. Il regime incrementale è stato modificato per mitigare il rischio di SRC dopo l'arruolamento di 175 pazienti (74 con FL r/r e 101 con DLBCL r/r). I dati relativi a SRC e IRR sono riportati in 197 pazienti (79 con FL r/r e 118 con DLBCL r/r) che hanno ricevuto il regime di dosaggio incrementale raccomandato.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito nella Tabella 7 secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi (SOC) e le categorie di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di frequenza per SOC e termine preferito.

Tabella 7: Reazioni avverse in pazienti trattati con Ordspono

Classificazione per sistemi e organi Termine preferito	Tutti i gradi	Gradi 3 o 4
Infezioni e infestazioni		
Infezione da COVID-19 ^a	Molto comune	Comune
Polmonite ^b	Molto comune	Molto comune
Infezione da citomegalovirus ^c	Molto comune	Comune
Infezione del tratto respiratorio superiore ^d	Molto comune	Non comune
Infezione del tratto urinario	Molto comune	Comune
Infezione da virus dell'herpes ^e	Molto comune	Comune
Infezione del tratto respiratorio ^f	Comune	Comune
Infezione fungina ^g	Comune	Non comune
Sinusite	Comune	Non comune
Sepsi ^h	Comune	Comune

Batteriemia	Comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Anemia	Molto comune	Molto comune
Neutropenia	Molto comune	Molto comune
Trombocitopenia	Molto comune	Molto comune
Leucopenia	Molto comune	Comune
Linfopenia	Molto comune	Molto comune
Neutropenia febbrile	Comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario		
Sindrome da rilascio di citochine ⁱ	Molto comune	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Ipokaliemia	Molto comune	Comune
Diminuzione dell'appetito	Molto comune	Non comune
Iperglicemia	Molto comune	Comune
Iponatriemia	Molto comune	Comune
Ipofosfatemia	Molto comune	Comune
Ipomagnesemia	Comune	Non segnalato
Ipoalbuminemia	Comune	Non comune
Sindrome da lisi tumorale	Non comune	Non comune
Disturbi psichiatrici		
Insonnia	Molto comune	Non comune
Alterazioni dello stato mentale ^j	Comune	Comune
Patologie del sistema nervoso		
Mal di testa	Molto comune	Non comune
Neuropatia periferica	Comune	Non comune
Afasia ^k	Non comune	Non comune
Neurotossicità	Non comune	Non comune
Sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie ^l	Non comune	Non segnalato
Patologie cardiache		
Tachicardia	Comune	Comune
Patologie vascolari		
Ipotensione	Molto comune	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Tosse	Molto comune	Non segnalato
Dispnea	Molto comune	Non comune
Interstiziopatia polmonare	Comune	Comune
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	Molto comune	Comune
Nausea	Molto comune	Non comune

Dolore addominale ^m	Molto comune	Comune
Stitichezza	Molto comune	Non segnalato
Vomito	Molto comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea ⁿ	Molto comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Dolore muscoloscheletrico	Molto comune	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Piressia	Molto comune	Comune
Stanchezza ^o	Molto comune	Comune
Edema ^p	Molto comune	Comune
Esami diagnostici		
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Molto comune	Comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Molto comune	Comune
Aumento della gamma-glutamilttransferasi	Comune	Comune
Aumento della bilirubina nel sangue	Comune	Comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		
Reazioni correlate all'infusione ⁱ	Molto comune	Comune
Le reazioni avverse sono state classificate in base alla versione 4.03 dei Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE) nello studio 1333 e alla versione 5.0 nello studio 1625. La SRC è stata classificata utilizzando i criteri di consenso dell'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee et al., 2019). ^a Include COVID-19 e polmonite da COVID-19. ^b Include polmonite batterica, fungina e virale, inclusi CMV e PJP. ^c Include infezioni da CMV, riattivazione e viremia. ^d Comprende rinofaringite, infezione del tratto respiratorio superiore e infezione virale del tratto respiratorio superiore. ^e Comprende l'infezione da virus dell'herpes e l'herpes zoster. ^f Include infezioni batteriche e virali. ^g Comprende infezioni micotiche sistemiche, mucosali e cutanee. ^h Include sepsi batterica, sepsi pseudomonale, sepsi e shock settico. ⁱ Eventi di SRC e IRR sono stati segnalati a discrezione dello sperimentatore con indicazioni basate sul tempo di insorgenza dall'inizio dell'infusione. I dati relativi a questi eventi sono riportati in pazienti trattati con il regime di dosaggio incrementale raccomandato (N=197). ^j Include alterazioni dello stato mentale, disturbi cognitivi, encefalopatia, sonnolenza, stato confusionale, disturbi dell'attenzione e disorientamento. ^k Include afasia e disartria. ^l L'attribuzione del punteggio dell'encefalopatia associata alle cellule immunitarie effettrici (ICE) non è stata eseguita sistematicamente. ^m Include distensione addominale, malessere e dolore all'addome, dolore addominale inferiore e dolore addominale superiore. ⁿ Include dermatite, eritema, eruzione cutanea maculopapulare, eruzione cutanea pruriginosa ed eruzione cutanea tossica. ^o Comprende astenia, stanchezza, malessere e letargia. ^p Include edema localizzato, edema generalizzato ed edema polmonare.		

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine (SRC)

Nei pazienti con FL r/r trattati con il regime di dosaggio incrementale raccomandato, il tasso di SRC era del 58%, inclusa la SRC di Grado 1 (47%), la SRC di Grado 2 (10%) e la SRC di Grado 3 (1,3%). La SRC ricorrente si è verificata nel 32% dei pazienti con FL r/r. Nei pazienti con DLBCL r/r trattati con il regime di dosaggio incrementale raccomandato, il tasso di SRC è stato del 52%, tra cui SRC di Grado 1 (35%), SRC di Grado 2 (16%) e SRC di Grado 3 (0,8%). La SRC ricorrente si è verificata nel 20% dei pazienti con DLBCL r/r.

Nei pazienti con FL r/r o DLBCL r/r (combinati) trattati con il regime di dosaggio incrementale raccomandato, il 24% ha manifestato SRC dopo il Ciclo 1, Giorno 1 o 2, il 29% ha manifestato SRC dopo il Ciclo 1, Giorno 8 o 9 e il 26% ha manifestato SRC dopo il Ciclo 1, Giorno 15 o 16. Dal Ciclo 2 in poi, il 22% dei pazienti ha manifestato SRC. Dal Ciclo 3 in poi, il 4,6% dei pazienti ha manifestato SRC. Con il prosieguo della somministrazione di Ordspono, l'incidenza e la gravità della SRC sono diminuite.

Dei pazienti con SRC, il 96% ha manifestato un evento di SRC iniziale durante il dosaggio incrementale o con la prima dose da 80 mg per FL r/r o la dose da 160 mg per DLBCL r/r; il 3,7% ha manifestato il primo evento di SRC dopo la seconda dose da 80 mg per FL r/r o la dose da 160 mg per DLBCL r/r.

Il tempo mediano all'insorgenza della SRC dalla fine dell'infusione per tutte le dosi nel gruppo combinato di pazienti trattati con il regime di dosaggio incrementale raccomandato era di 19,8 ore (intervallo: da -3,4 ore a 9 giorni). Il tempo mediano all'insorgenza della SRC dalla fine dell'infusione nel Ciclo 1, Giorno 1 o Giorno 2 era di 6 ore (intervallo: da -2,4 ore a 4 giorni), Ciclo 1, Giorno 8 o Giorno 9 era di 22 ore (intervallo: da 3,7 ore a 5 giorni) e Ciclo 1, Giorno 15 o Giorno 16 era di 22 ore (intervallo: da -3,4 ore a 9 giorni). Livelli transitori elevati di enzimi epatici (ALT o AST > 3 x ULN) sono stati concomitanti con SRC nel 6,5% dei pazienti con SRC. Un paziente (0,5%) ha interrotto a causa della SRC.

Il 99% degli eventi di SRC si è risolto e la durata mediana della SRC era di 2 giorni (intervallo: da 1 a 10 giorni).

Il 24% dei pazienti trattati con il regime di dosaggio incrementale raccomandato ha ricevuto tocilizumab, il 26% ha ricevuto corticosteroidi e il 13% ha ricevuto sia tocilizumab che corticosteroidi per trattare la SRC.

I ricoveri ospedalieri dovuti a SRC nei pazienti trattati con il regime di dosaggio incrementale raccomandato si sono verificati nel 14% dei pazienti e la durata mediana era di 2,0 giorni (intervallo 1,0-9,0 giorni).

Infezioni serie

Tra i 153 pazienti con FL r/r che hanno ricevuto Ordspono, si sono verificate infezioni gravi nel 44% dei pazienti, con infezioni di Grado 3 nel 27% dei pazienti e infezioni di Grado 4 nel 2,6% dei pazienti. Le infezioni fatali entro 90 giorni dall'ultima dose si sono verificate nell'8% (13/153) dei pazienti e, tra queste, il 62% (8/13) era dovuto all'infezione da COVID-19. Le infezioni gravi di Grado 3 o superiore più comuni sono state COVID-19 (9%), polmonite (8%), polmonite da COVID-19 (7%), infezione da citomegalovirus (3,3%), infezione delle vie urinarie (2,6%), sepsi (2,6%) e riattivazione dell'infezione da citomegalovirus (2,0%).

Tra i 219 pazienti con DLBCL r/r che hanno ricevuto Ordspono, si sono verificate infezioni gravi nel 33% dei casi, con infezioni di Grado 3 nel 20% dei pazienti e infezioni di Grado 4 nello 0,9% dei pazienti. Le infezioni fatali entro 90 giorni dall'ultima dose si sono verificate nel 9% (19/219) dei

pazienti e, tra queste, il 42% (8/19) era dovuto all'infezione da COVID-19. Le infezioni gravi di Grado 3 o superiore più comuni sono state polmonite (10%), COVID-19 (6%), polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (3,7%), sepsi (3,2%) e polmonite da COVID-19 (2,7%).

Tossicità neurologica

Tra i 372 pazienti con r/r FL o r/r DLBCL trattati con ORDSPONO, le tossicità neurologiche più frequenti di qualsiasi grado sono state cefalea (13%), capogiri (8%), ansia (4,3%) e stato confusionale (3,5%) ed encefalopatia (3%). Reazioni avverse neurologiche di Grado 3 o 4 si sono verificate nel 7% dei pazienti. Eventi di ICANS (Grado 2) sono stati segnalati in 1 paziente (0,3%).

Sindrome da lisi tumorale

Tra i 372 pazienti con r/r FL o r/r DLBCL trattati con ORDSPONO, è stata segnalata TLS nello 0,5% dei pazienti (N=2); entrambi gli eventi sono stati di Grado 3. Per tali eventi, la TLS si è manifestata il Giorno 2 e il Giorno 7; entrambi gli eventi si sono risolti entro 2 giorni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nei pazienti trattati con Ordspono è stato segnalato un sovradosaggio a dosi più che doppie rispetto a quelle raccomandate. Alcuni di questi pazienti hanno manifestato sintomi compatibili con i rischi noti di Ordspono (vedere paragrafo 4.8). In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici; altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco; codice ATC: L01FX34

Meccanismo d'azione

Odronextamab è un anticorpo bispecifico umano a base di IgG4 che si lega a CD20, un antigene di superficie delle cellule B presente sulle cellule B normali e maligne, e a CD3, un antigene delle cellule T associato al complesso dei recettori delle cellule T. Il coinvolgimento simultaneo di entrambi i bracci di odronextamab determina la formazione di una sinapsi tra la cellula T e la cellula esprimente CD20, con conseguente attivazione e generazione di cellule T policlonali citotossiche, che crea una lisi reindirizzata delle cellule bersagliate, comprese le cellule B maligne.

Effetti farmacodinamici

Conta delle cellule B circolanti

Dopo la somministrazione delle dosi raccomandate di odronextamab, la mediana delle cellule B circolanti è diminuita a livelli non rilevabili (< 1 cellula/microlitro) entro la Settimana 4 (Ciclo 2, Giorno 1, dopo la prima dose da 80 mg per FL r/r o la dose da 160 mg per DLBCL r/r) somministrata

a pazienti che presentavano cellule B rilevabili al basale. La deplezione delle cellule B nei pazienti è stata sostenuta mentre per tutta la durata del trattamento.

Concentrazione di citochine

Sono state misurate le concentrazioni di citochine (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ) nel siero. Un aumento transitorio delle citochine circolanti è stato osservato ai livelli di dosaggio di 0,2 mg e superiori. Dopo la somministrazione del regime di dosaggio incrementale raccomandato di odronextamab, l'aumento più elevato delle concentrazioni di citochine sistemiche è stato osservato entro 24 ore dopo ciascuna infusione endovenosa nel Ciclo 1, tipicamente osservato nelle prime due settimane. Le concentrazioni elevate di citochine sono generalmente tornate al basale prima dell'infusione successiva durante il periodo di somministrazione incrementale (Ciclo 1). Un rilascio limitato di citochine è stato osservato dopo le dosi successive.

Immunogenicità

Durante il trattamento nello Studio 1625 e nello Studio 1333, gli anticorpi anti-odronextamab (ADA) sono stati rilevati nell'1,5% (6/400) dei pazienti. Non sono stati osservati anticorpi neutralizzanti. Non è stata osservata alcuna evidenza dell'impatto degli ADA sulla farmacocinetica o sulla sicurezza, tuttavia i dati sono ancora limitati.

Efficacia e sicurezza clinica

Linfoma follicolare recidivante o refrattario (FL r/r)

L'efficacia di Ordspono è stata valutata in 128 pazienti con FL r/r (in base alla Classificazione OMS del 2017) in uno studio in aperto, multicentrico, non randomizzato, multi-coorte: Studio 1625. La sperimentazione clinica includeva pazienti adulti con linfoma follicolare di Grado 1-3a con malattia recidivante o refrattaria dopo almeno 2 linee precedenti di terapia sistemica, compresi un anticorpo anti-CD20 e un agente alchilante. Questo studio includeva pazienti con adeguata funzionalità del midollo osseo e degli organi. I pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) o precedente trapianto allogenico di cellule staminali sono stati esclusi dallo studio.

Dopo la somministrazione incrementale nel Ciclo 1, i pazienti sono stati trattati con Ordspono da 80 mg una volta alla settimana fino alla fine del Ciclo 4, seguito da 160 mg ogni 2 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. I pazienti che hanno mantenuto la risposta completa (CR) per 9 mesi sono passati dal dosaggio di mantenimento di 160 mg ogni 2 settimane a 160 mg ogni 4 settimane.

Tra i 128 pazienti con FL r/r nello Studio 1625, l'età mediana era di 61 anni (intervallo: 22-84), il 38% aveva un'età pari o superiore a 65 anni, il 53% era di sesso maschile, il 62% era bianco, il 27% era di origine asiatica, il 51% con stato di performance secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (PS ECOG) 0 e il 48% con PS ECOG 1. Il numero mediano di terapie precedenti era 3 (intervallo da 2 a 13), il 72% dei pazienti presentava malattia refrattaria all'ultima linea di terapia, nel 74% la malattia refrattaria a un anticorpo anti-CD20 in una precedente linea di terapia e nel 42% era doppiamente refrattaria (all'anticorpo anti-CD20 e agli agenti alchilanti) in qualsiasi linea di terapia. Il quattordici per cento dei pazienti aveva ricevuto un precedente inibitore di PI3K, il 13% aveva ricevuto lenalidomide in combinazione con rituximab, il 26% aveva un punteggio dell'Indice prognostico internazionale del linfoma follicolare (FLIPI) pari a 2 (intermedio) e il 58% aveva un punteggio FLIPI da 3 a 5 (alto), il 14% aveva una malattia ingombrante, il 49% aveva una progressione della malattia entro 24 mesi (POD24) e il 30% aveva avuto un precedente trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).

L'efficacia è stata stabilita in base all'endpoint primario di efficacia del tasso di risposta obiettiva (ORR) e all'endpoint secondario della durata della risposta (DOR), valutato da un comitato di revisione centrale indipendente (IRC) utilizzando i criteri di Lugano del 2014 (vedere Tabella 8).

Tabella 8: Risultati di efficacia in pazienti con FL r/r nello Studio 1625

Endpoint di efficacia	Ordspono (N=128)
Tasso di risposta obiettiva (ORR), % (n) (IC al 95%)	80% (103) (73, 87)
Tassi di risposta completa (CR), % (n) (IC al 95%)	73% (94) (65, 81)
Tasso di risposta parziale (PR), % (n) (IC al 95%)	7% (9) (3,3, 13)
Durata della risposta (DOR)^a	N=103
Pazienti con evento, % (n)	42% (43)
Mediana, mesi (IC al 95%)	23 (18, NE)
Durata della risposta completa (DOCR)^b	N=94
Pazienti con evento, % (n)	38% (36)
Mediana, mesi (IC al 95%)	25 (20, NE)
IC=intervallo di confidenza; NE=non stimabile.	
^a La DOR è definita come l'intervallo di tempo che intercorre tra la comparsa iniziale di una PR o CR documentata e l'insorgenza di un evento (progressione documentata della malattia o decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verifichi prima).	
^b La DOCR è definita come il tempo trascorso dall'insorgenza iniziale di una CR documentata fino a quando il paziente manifesta un evento (progressione della malattia documentata o decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verifichi prima).	

La prima valutazione della risposta è avvenuta a 12 settimane. Il tempo mediano alla prima risposta era di 2,7 mesi (intervallo: 1,8-7,9 mesi) e il tempo mediano alla prima risposta completa era di 2,7 mesi (intervallo: 2,3-7,9 mesi).

Il follow-up mediano per la DOR era di 17,6 mesi (IC: 14,8, 29 mesi).

Linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante o refrattario (DLBCL r/r)

L'efficacia di Ordspono è stata valutata in 187 pazienti con DLBCL r/r (in base alla Classificazione OMS del 2017) in due studi multi-coorte, in aperto, multicentrici, non randomizzati: Studio 1625 (n=127) e Studio 1333 (n=60). Entrambe le sperimentazioni includevano pazienti adulti con DLBCL r/r ad almeno 2 linee precedenti di terapia sistemica, compresi un anticorpo anti-CD20 e un agente alchilante. Lo studio 1333 ha incluso pazienti che hanno manifestato progressione dopo la terapia CAR-T. Entrambi gli studi includevano pazienti con adeguata funzionalità del midollo osseo e degli organi. I pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) o precedente trapianto allogenico di cellule staminali sono stati esclusi da questi studi.

Dopo la somministrazione incrementale nel Ciclo 1, i pazienti sono stati trattati con Ordspono 160 mg una volta alla settimana fino alla fine del Ciclo 4, seguito da 320 mg ogni 2 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. I pazienti che hanno mantenuto la CR per 9 mesi sono passati da 320 mg ogni 2 settimane a 320 mg ogni 4 settimane.

Studio 1625: DLBCL r/r naïve alla terapia CAR-T

Tra i 127 pazienti con DLBCL r/r nello Studio 1625, l'età mediana era di 67 anni (intervallo: da 24 a 88), il 57% aveva un'età pari o superiore a 65 anni, il 60% era di sesso maschile, il 48% era bianco, il 42% era di origine asiatica, il 32% con PS ECOG 0 e il 68% con PS ECOG 1. Il numero mediano di terapie precedenti era 2 (intervallo: da 2 a 8). La diagnosi era di DLBCL de novo nel 76%, DLBCL trasformato da linfoma indolente nel 19% e trasformazione di Richter nel 6%. Di questi pazienti, l'87% era affetto da malattia refrattaria all'ultima linea di terapia; il 55% presentava malattia refrattaria primaria, il 91% presentava DLBCL NOS; il 9% era colpito da linfoma a cellule B di alto grado con riarrangiamenti genici a doppio o triplo colpo (MYC con riarrangiamenti di BCL2 e/o BCL6); il 56% aveva un indice prognostico internazionale (IPI) da 3 (alto-intermedio) a 5 (alto); il 44% presentava DLBCL attivato simile a cellule B (ABC)/DLBCL simile a cellule B del centro non germinale (non GCB); il 78% era refrattario a un anticorpo anti-CD20 in una linea di terapia precedente; il 65% era doppiamente refrattario (all'anticorpo anti-CD20 e agli agenti alchilanti) in qualsiasi linea di terapia, e il 17% è stato sottoposto a precedente HSCT.

L'efficacia è stata stabilita sulla base dell'endpoint primario di efficacia del tasso di risposta obiettiva (ORR) e all'endpoint secondario della durata della risposta (DOR), valutato da un comitato di revisione centrale indipendente (IRC) utilizzando i criteri di Lugano del 2014 (vedere Tabella 9).

Tabella 9: Risultati di efficacia in pazienti con DLBCL r/r nello studio 1625

Endpoint di efficacia	Ordspono (N=127)
Tasso di risposta obiettiva (ORR), % (n) (IC al 95%)	52% (66) (43, 61)
Tassi di risposta completa (CR), % (n) (IC al 95%)	31% (40) (24, 40)
Tasso di risposta parziale (PR), % (n) (IC al 95%)	20% (26) (14, 29)
Durata della risposta (DOR)^a	N=66
Pazienti con evento, % (n)	61% (40)
Mediana, mesi (IC al 95%)	11 (5, 25)
Durata della risposta completa (DOCR)^b	N=40
Pazienti con evento, % (n)	50% (20)
Mediana, mesi (IC al 95%)	18 (10, NE)
IC=intervallo di confidenza; K-M=Kaplan-Meier; NE=non stimabile.	
^a La DOR è definita come l'intervallo di tempo che intercorre tra la comparsa iniziale di una PR o CR documentata e l'insorgenza di un evento (progressione documentata della malattia o decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verifichi prima).	
^b La DOCR è definita come il tempo trascorso dall'insorgenza iniziale di una CR documentata fino a quando il paziente manifesta un evento (progressione della malattia documentata o decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verifichi prima).	

La prima valutazione della risposta è avvenuta a 12 settimane. Il tempo mediano alla prima risposta era di 2,6 mesi (intervallo: 0,8-6,4 mesi) e il tempo mediano alla prima risposta completa era di 2,6 mesi (intervallo: 1,4-8,1 mesi).

Il follow-up mediano per la DOR era di 30 mesi (IC: 14,7, 32,2 mesi).

Studio 1333: DLBCL r/r dopo terapia CAR-T

Nello Studio 1333, dei 60 pazienti con DLBCL r/r che hanno manifestato recidiva o erano refrattari alla terapia CAR-T, l'età mediana era di 63 anni (intervallo: da 27 a 82), il 45% aveva un'età pari o superiore a 65 anni, il 65% era di sesso maschile, il 77% era bianco, il 3,3% era nero, l'8% era di origine asiatica, il 23% aveva PS ECOG 0 e il 77% con PS ECOG 1. Il numero mediano di terapie

sistemiche precedenti era 3 (intervallo: da 2 a 9) e il 72% era refrattario a CAR-T per qualsiasi linea di terapia.

L'efficacia è stata stabilita in base all'endpoint primario di efficacia del tasso di risposta obiettiva (ORR) e all'endpoint secondario della durata della risposta (DOR), valutato da un comitato di revisione centrale indipendente (IRC) utilizzando i criteri di Lugano del 2014 (vedere Tabella 10).

Tabella 10: Risultati di efficacia in pazienti con DLBCL r/r nello studio 1333

Endpoint di efficacia	Ordspono (N=60)
Tasso di risposta obiettiva (ORR), % (n) (IC al 95%)	48% (29) (35, 62)
Risposta completa (CR), % (n) (IC al 95%)	32% (19) (20, 45)
Risposta parziale (PR), % (n) (IC al 95%)	17% (10) (8, 29)
Durata della risposta (DOR)^a	N=29
Pazienti con evento, % (n)	38% (11)
Mediana, mesi (IC al 95%)	15 (3, NE)
IC=intervallo di confidenza; K-M=Kaplan-Meier; NE=non stimabile. ^a La DOR è definita come l'intervallo di tempo che intercorre tra la comparsa iniziale di una PR o CR documentata e l'insorgenza di un evento (progressione documentata della malattia o decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verifichi prima).	

La durata mediana del follow-up per la DOR è stata di 15 mesi (IC al 95%: 4,3, 16,3 mesi).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ordspono in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle neoplasie maligne a cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione condizionata

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di odronextamab è stata caratterizzata in pazienti con linfoma non Hodgkin a cellule B (LNH-B) in un intervallo di dose compreso tra 0,03 mg e 320 mg dopo l'infusione endovenosa. Durante il periodo di somministrazione graduale, lo smaltimento di odronextamab dipende dalla concentrazione e dal tempo. Man mano che i livelli di dosaggio aumentano con il proseguimento del trattamento a ≥ 80 mg, il profilo PK di odronextamab diventa lineare e proporzionale alla dose allo stato di equilibrio. I parametri di esposizione a dosi ≥ 80 mg erano approssimativamente proporzionali alla dose (vedere Tabella 11). La PK era simile nelle popolazioni di pazienti con LNH-B valutate.

Tabella 11: Parametri di esposizione previsti della dose raccomandata per odronextamab

	C_{max} (mg/l)^a	C_{min} (mg/l)^a	AUC_τ (mg*giorno/l)^{a,b}
Linfoma follicolare			
80 mg a settimana (Settimana 12, Ciclo 4, Giorno 15)	44,7 (18,4, 71,4)	28,8 (8,55, 47,9)	238 (88,1, 389)
160 mg ogni 2 settimane (stato di equilibrio, Settimane 24-26)	67,9 (29,8, 105)	32,6 (6,95, 55,6)	600 (216, 954)
Linfoma diffuso a grandi cellule B			
160 mg a settimana (Settimana 12, Ciclo 4, Giorno 15)	98,2 (49,2, 151)	66,9 (27,6, 103)	544 (254, 825)
320 mg ogni 2 settimane (stato di equilibrio, Settimane 24-26)	147 (82,2, 223)	77,9 (35,2, 126)	1380 (672, 2090)
^a I valori rappresentano la mediana, il 5° e 95° percentile di una simulazione di 507 soggetti con LNH-B.			
^b AUC _τ per l'intervallo di dosaggio specificato.			

Distribuzione

La media geometrica stimata (CV%) del volume di distribuzione allo stato di equilibrio (Vd_{ss}) di odronextamab è 9,34 l (CV% 48,5).

Biotrasformazione

Si prevede che odronextamab venga metabolizzato in piccoli peptidi mediante vie cataboliche.

Eliminazione

L'eliminazione di odronextamab è mediata da due processi paralleli: un processo catabolico lineare non saturabile e un percorso non lineare, saturabile mediato dal target, con una clearance più elevata a dosi inferiori.

Dopo la somministrazione dell'ultima dose di 160 mg una volta ogni 2 settimane allo stato di equilibrio, il tempo per raggiungere un limite inferiore di quantificazione (LLOQ, 0,00313 mg/l) era di 19 settimane e il tempo per raggiungere l'1% della C_{max} mediana di 160 mg una volta ogni 2 settimane era di 12 settimane.

Dopo la somministrazione dell'ultima dose di 320 mg una volta ogni 2 settimane allo stato di equilibrio, il tempo per raggiungere LLOQ (0,00313 mg/l) era di 24 settimane e il tempo per raggiungere l'1% della C_{max} mediana della dose di 320 mg una volta ogni 2 settimane era di 16 settimane.

Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione a odronextamab in base a età (da 22 a 89 anni; N=507), sesso, razza [bianca (N=316), asiatica (N=129) o nera (N=7)], peso corporeo, insufficienza renale o insufficienza epatica da lieve a moderata.

Insufficienza renale

L'analisi farmacocinetica di popolazione di odronextamab ha dimostrato che la clearance della creatinina (CrCL) non influisce sulla farmacocinetica di odronextamab. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione a odronextamab nei pazienti con funzionalità renale normale e con compromissione renale lieve (N=178; CrCL da ≥ 60 a < 90 mL/min), moderata (N=110; CrCL da ≥ 30 a < 60 mL/min) e grave (N=4; CrCL da ≥ 15 a < 30 mL/min).

Insufficienza epatica

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione a odronextamab nei pazienti con funzionalità epatica normale e con compromissione epatica lieve (N=78; bilirubina totale da > ULN a 1,5 x ULN o AST > ULN) e moderata (N=5; bilirubina totale da > 1,5 a 3 x ULN e qualsiasi AST). Gli effetti della compromissione epatica grave (bilirubina totale > 3 - 10 x ULN e qualsiasi AST) sulla PK di odronextamab non sono noti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità o genotossicità con odronextamab.

Non sono stati condotti studi specifici per valutare i potenziali effetti di odronextamab sulla fertilità. Non sono stati osservati effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili o femminili, né effetti sull'analisi del liquido seminale o sulla ciclicità mestruale in uno studio tossicologico a dosi ripetute di 16 settimane condotto su scimmie cynomolgus.

Non sono stati condotti studi sulla tossicità dello sviluppo negli animali con odronextamab. In base al suo meccanismo d'azione, odronextamab può causare linfocitopenia fetale a cellule B, che può rivelarsi dannosa per il feto, e SRC transitoria, che può essere dannosa per il mantenimento della gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina monoclorigrato monoidrato
Saccarosio
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per iniezioni

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Fiala non aperta

3 anni

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per la soluzione per infusione di Ordspono diluita come segue:

- in frigorifero (da 2°C a 8°C) per tutte le dosi fino a 24 ore.
- a temperatura ambiente (da 20°C a 25°C) per un massimo di 6 ore per la dose da 0,2 mg con albumina (umana).
- a temperatura ambiente (da 20°C a 25°C) per un massimo di 12 ore per dosi di 0,5 mg o superiori.

Smaltire la soluzione per infusione diluita, se il tempo di conservazione supera questi limiti.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero essere superiori a 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2 mg concentrato per soluzione per infusione

1 ml di concentrato per soluzione per infusione in una fiala di vetro trasparente di tipo I da 2 ml con tappo grigio in clorobutile, con rivestimento e tappo a tenuta in alluminio con pulsante a strappo blu scuro contenente 2 mg di odronextamab.

Confezione da una fiala.

80 mg soluzione concentrata per infusione

4 ml di concentrato per soluzione per infusione in una fiala di vetro trasparente di tipo I da 10 ml con tappo grigio in clorobutile, con rivestimento e tappo a tenuta in alluminio con pulsante a strappo verde chiaro contenente 80 mg di odronextamab.

Confezione da una fiala.

320 mg soluzione concentrata per infusione

16 ml di concentrato per soluzione per infusione in una fiala di vetro trasparente di tipo I da 20 ml con tappo grigio in clorobutile, con rivestimento e tappo a tenuta in alluminio con pulsante a strappo bianco contenente 320 mg di odronextamab.

Confezione da una fiala.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

Per tutta la durata della manipolazione di questo medicinale è necessario seguire una tecnica asettica adeguata. Ordspono non contiene conservanti ed è destinato solo a una dose singola. Smaltire eventuali porzioni inutilizzate rimaste nella fiala. Non agitare.

Istruzioni per la diluizione

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente per verificare la presenza di particolato e scolorimento. Ordspono è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido. Gettare la fiala se la soluzione è torbida, scolorita o contiene particolato.

Preparazione della dose da 0,2 mg

- Preparare albumina (umana) in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) in una sacca per infusione endovenosa da 100 ml [cloruro di polivinile (PVC) o poliolefina (PO)] come indicato nella Tabella 12 riportata di seguito.
 - **Nota:** l'albumina (umana) è necessaria solo per la dose da 0,2 mg per prevenire l'assorbimento di odronextamab nel filtro endovenoso. Quando si utilizza l'albumina (umana), vedere Tracciabilità nel paragrafo 4.4.
- La concentrazione finale di albumina (umana) deve essere dello 0,04%.

Tabella 12: Esempi di concentrazione e volumi di albumina (umana) necessari per la dose da 0,2 mg

Concentrazione di albumina (umana)^a	Volume di albumina (umana) da aggiungere a 100 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), sacca per infusione
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
^a Albumina (umana): utilizzare la concentrazione in base alla disponibilità locale. Gli esempi includono, ma non sono limitati alle seguenti concentrazioni: 5%, 20% o 25%.	

- Miscelare la soluzione iniettabile di albumina (umana) e cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) capovolgendola delicatamente. Non agitare.
- Procurarsi 1 fiala da 2 mg di Ordspiono.
- Prelevare 0,1 ml dalla fiala di Ordspiono da 2 mg utilizzando una siringa da 1 ml e aggiungerla nella sacca per infusione endovenosa da 100 ml preparata.
- Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare.

Preparazione della dose da 0,5 mg

- Procurarsi una sacca endovenosa da 50 ml (PVC o PO) contenente cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile.
- Procurarsi 1 fiala da 2 mg di Ordspiono.
- Prelevare 0,25 ml dalla fiala di Ordspiono da 2 mg utilizzando una siringa da 1 ml e aggiungerla nella sacca endovenosa da 50 ml.
- Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare.

Preparazione della dose da 1 mg o superiore

- Procurarsi una sacca endovenosa da 50 o 100 ml (PVC o PO) contenente cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile.
- Ottenere il numero richiesto di fiale e prelevare il volume appropriato di Ordspiono.
 - Fare riferimento alla Tabella 13 per il volume specifico per la dose prevista.
 - Fare riferimento alla Tabella 14 per il volume specifico per le modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2).
- Aggiungere il volume appropriato di Ordspiono alla sacca per infusione endovenosa.
- Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare.

Tabelle di riepilogo per la diluizione prima della somministrazione

Tabella 13: Volumi di Ordspono da aggiungere alla sacca per infusione (dosi standard)

Dose di Ordspono (mg)	Quantità di Ordspono per fiala (mg)	Concentrazione della fiala (mg/ml)	Volume totale di Ordspono per preparare la dose (ml)	Albumina (umana) necessaria	Soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), volume della sacca per infusione (PO o PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Sì	100
0,5	2	2	0,25	No	50
2	2	2	1	No	50 o 100
10	2	2	5	No	50 o 100
80	80	20	4	No	50 o 100
160	80	20	8	No	50 o 100
320	320	20	16	No	50 o 100

Tabella 14: Altri volumi di Ordspono da aggiungere alla sacca per infusione per le modifiche della dose

Dose di Ordspono (mg)	Quantità di Ordspono per fiala (mg)	Concentrazione della fiala (mg/ml)	Volume totale di Ordspono (ml)	Albumina (umana) necessaria	Soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), volume della sacca per infusione (PO o PVC) (ml)
1	2	2	0,5	No	50 o 100
5	2	2	2,5	No	50 o 100
40	80	20	2	No	50 o 100

Per le condizioni di conservazione della soluzione diluita nelle sacche per infusione, vedere paragrafo 6.3.

Modo di somministrazione

Ordspono è esclusivamente per uso endovenoso dopo diluizione. Ordspono deve essere diluito utilizzando una tecnica asettica.

- Il primo ciclo di Ordspono viene somministrato come infusione di 4 ore. Se Ordspono viene tollerato, il Giorno 1 del Ciclo 2 il tempo di infusione può essere ridotto a 1 ora per tutte le dosi successive.
- Ordspono non deve essere somministrato mediante infusione rapida endovenosa o bolo endovenoso.
- Vedere Tabella 1 per le premedicazioni e le post-medicaioni.
- Per le dosi non tollerate, fare riferimento alle Tabelle 4, 5 e 6 per la guida sulla gestione.

Dopo aver diluito Ordspono come sopraindicato, somministrare come segue:

- Collegare la sacca per infusione endovenosa preparata contenente la soluzione di Ordspono finale al tubo endovenoso, realizzato in cloruro di polivinile (PVC), PVC rivestito in polietilene (PE) o poliuretano (PU). Si consiglia di utilizzare un filtro in polietersulfone (PES) da 0,2 micron o 5 micron.
- Caricare Ordspono fino all'estremità del tubo endovenoso.

- Non miscelare Ordspono con altri medicinali né somministrare contemporaneamente altri medicinali attraverso la stessa linea endovenosa.
- Al termine dell'infusione di Ordspono, irrigare la linea di infusione con un volume adeguato di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), per garantire che venga somministrato l'intero contenuto della sacca per infusione.

Smaltimento

Il rilascio di prodotti farmaceutici nell'ambiente deve essere ridotto al minimo. I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque reflue e lo smaltimento attraverso i rifiuti domestici deve essere evitato.

I seguenti punti devono essere strettamente osservati al fine di utilizzare e smaltire le siringhe e altri oggetti affilati:

- gli aghi e le siringhe non devono mai essere riutilizzati.
- Mettere tutti gli aghi e le siringhe in un contenitore per oggetti affilati (contenitore di smaltimento a prova di puntura).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublino 2
D02 HH27
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144, USA
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di

farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui Ordspono viene commercializzato, tutti i pazienti/gli assistenti che devono utilizzare Ordspono abbiano accesso alla Scheda Paziente, che informerà e spiegherà ai pazienti i rischi della sindrome da rilascio di citochine (SRC) e della tossicità neurologica, compresa la sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS). La Scheda Paziente include inoltre importanti informazioni per gli operatori sanitari che hanno il paziente in cura, in quanto il paziente sta ricevendo Ordspono e ciò può comportare l'insorgenza della SRC e della tossicità neurologica, inclusa l'ICANS.

- **La Scheda Paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - o una descrizione dei segni e sintomi principali della SRC e della tossicità neurologica, inclusa l'ICANS
 - o Un promemoria per istruire i pazienti a rimanere in prossimità di una struttura clinica abilitata per almeno 24 ore dopo la somministrazione di ciascuna dose nell'ambito del regime di dosaggio incrementato di Ordspono e dopo la prima dose completa.
 - o Una descrizione di quando rivolgersi urgentemente a un operatore sanitario o richiedere assistenza in caso d'emergenza, qualora si presentino i segni e i sintomi della SRC o di tossicità neurologica, inclusa l'ICANS
 - o I recapiti del medico prescrivente

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14a(4) del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di fornire ulteriori evidenze di efficacia e sicurezza di odronextamab nel linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante o refrattario, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà i risultati dello Studio R1979-HM-2299, una sperimentazione di fase 3, randomizzata, in aperto, volta a valutare l'efficacia e la sicurezza di odronextamab rispetto alla terapia standard di cura nei partecipanti con linfoma non-Hodgkin a cellule B aggressivo recidivante o refrattario	Novembre 2028
Al fine di fornire ulteriori evidenze di efficacia e sicurezza di odronextamab nel linfoma follicolare recidivante o refrattario, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà i risultati dello Studio R1979-ONC-22102, una sperimentazione di fase 3, in aperto, randomizzata volta a confrontare l'efficacia e la sicurezza di odronextamab in combinazione con lenalidomide rispetto a rituximab in combinazione con lenalidomide nei partecipanti recidivati o refrattari con linfoma follicolare e linfoma della zona marginale.	Settembre 2031

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ordspono 2 mg concentrato per soluzione per infusione
odronextamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni fiala contiene 2 mg di odronextamab in 1 ml a una concentrazione di 2 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, saccarosio, polisorbato 80, acqua per iniezioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

concentrato per soluzione per infusione
2 mg/1 mL

1 fiala

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Per uso endovenoso dopo diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare la fiala

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublino 2, D02 HH27, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1843/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FIALA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ordspono 2 mg concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)
odronextamab
EV dopo la diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mg/1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ordspono 80 mg concentrato per soluzione per infusione
odronextamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni fiala contiene 80 mg di odronextamab in 4 ml a una concentrazione di 20 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, saccarosio, polisorbato 80, acqua per iniezioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

concentrato per soluzione per infusione

80 mg/4 ml

1 fiala

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Per uso endovenoso dopo diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare la fiala

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublino 2, D02 HH27, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1843/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FIALA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ordspono 80 mg concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)
odronextamab
EV dopo la diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

80 mg/4 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ordspono 320 mg concentrato per soluzione per infusione
odronextamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni fiala contiene 320 mg di odronextamab in 16 ml a una concentrazione di 20 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, saccarosio, polisorbato 80, acqua per iniezioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

concentrato per soluzione per infusione

320 mg/16 ml

1 fiala

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Per uso endovenoso dopo diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare la fiala

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublino 2, D02 HH27, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1843/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FIALA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ordspono 320 mg concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)
odronextamab
EV dopo la diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

320 mg/16 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL DISTANZIATORE DELL'IMBALLAGGIO IN FORMA DI OPUSCOLO CARTACEO CONFEZIONATO NELL'IMBALLAGGIO ESTERNO
--

6. ALTRO

Distanziatore dell'imballaggio

Queste pagine sono state lasciate intenzionalmente vuote.
Il foglio illustrativo stampato è incluso nella scatola.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Ordspono 2 mg concentrato per soluzione per infusione
Ordspono 80 mg concentrato per soluzione per infusione
Ordspono 320 mg concentrato per soluzione per infusione

odronextamab

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.** Ciò consentirà una rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che Le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il Suo medico le consegnerà una Scheda Paziente. La legga attentamente e segua tutte le istruzioni in essa contenute. Porti questa Scheda Paziente sempre con sé.
- Mostri sempre la Scheda Paziente al medico o all'infermiere quando li vede o se si reca in ospedale.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ordspono e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che Le venga somministrato Ordspono
3. Come somministrare Ordspono
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ordspono
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ordspono e a cosa serve

Ordspono è un tipo di anticorpo che costituisce un farmaco antitumorale. Ordspono contiene il principio attivo odronextamab.

Ordspono è utilizzato negli adulti per trattare i seguenti tumori del sangue:

- Linfoma follicolare (FL)
- Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)

In caso di FL e DLBCL, un tipo di globuli bianchi che protegge dalle infezioni, chiamati "cellule B", diventa maligno. Le cellule B anomale non funzionano correttamente e crescono troppo rapidamente. Queste cellule B tumorali eliminano le cellule B normali nel midollo osseo e nei linfonodi.

Ordspono viene somministrato a pazienti che hanno già provato almeno due trattamenti precedenti per FL o DLBCL, quando il tumore non ha risposto (refrattario) o si è ripresentato (recidivo).

Come funziona Ordspano

Il principio attivo di Ordspano, odronextamab, è un anticorpo monoclonale bispecifico. Si tratta di un tipo di proteina che si lega a due bersagli specifici nell'organismo.

- Odronextamab si lega ad un elemento bersaglio presente sulle cellule B, comprese le “cellule B” cancerose e ad un altro bersaglio presente sulle “cellule T”, un tipo diverso di globuli bianchi.
- Le cellule T sono un altro componente delle difese dell'organismo che possono distruggere le cellule invasive.
- Collegando le cellule T e le cellule B creando un ponte, Ordspano stimola le cellule T a distruggere le cellule B tumorali.
- Ciò aiuta a controllare il FL e il DLBCL e a prevenirne la diffusione.

2. Cosa deve sapere prima che Le venga somministrato Ordspano

Non riceva Ordspano

- se è allergico a odronextamab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico o non è sicuro, si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Ordspano.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Ordspano se:

- ha mai avuto problemi cardiaci, polmonari, epatici o renali
- ha un'infezione o ha avuto un'infezione in passato che è durata a lungo o continua a ripresentarsi. Prima di ricevere Ordspano l'infezione deve essere trattata.
- ha recentemente ricevuto un vaccino o deve sottoporsi a un vaccino nel prossimo futuro. Alcuni vaccini non devono essere somministrati durante il trattamento con Ordspano.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra indicate, o se ha dubbi, si rivolga al medico o all'infermiere prima che Le venga somministrato Ordspano.

Informi immediatamente il medico se manifesta segni o sintomi di uno qualsiasi degli effetti collaterali elencati di seguito durante o dopo il trattamento con Ordspano. Potrebbe aver bisogno di un trattamento medico immediato. I segni o sintomi più comuni di ciascun effetto collaterale sono elencati nel paragrafo 4 sotto “Effetti collaterali gravi”.

- **Sindrome da rilascio di citochine (SRC):** una condizione che può verificarsi con farmaci che stimolano le cellule T. La SRC è potenzialmente letale.
 - o Segni e sintomi di SRC possono includere febbre, sensazione di vertigini o stordimento e difficoltà di respirazione.
 - o Prima o dopo determinate infusioni, potrebbero somministrarle dei farmaci che aiutano a ridurre i possibili effetti collaterali della SRC.
 - o Il medico monitorerà il modo in cui agisce il Suo trattamento e Le chiederà di rimanere in prossimità di una struttura clinica abilitata per almeno 24 ore dopo la somministrazione di ciascuna dose nell'ambito dello schema di dosaggio incrementale di Ordspano e dopo la prima dose completa.
- **Infezioni:** potrebbero manifestarsi segni o sintomi di infezione (per esempio febbre, brividi, tosse o dolore alla minzione), incluse infezioni potenzialmente letali che potrebbero essere fatali.
 - o I segni e i sintomi delle infezioni possono variare a seconda della sede dell'infezione nel corpo.

- o Mentre assume Ordspono il medico potrebbe prescrivere un altro medicinale per prevenire determinati tipi di infezione.
- **Effetti sul sistema nervoso:** potrebbe manifestare segni o sintomi che possono includere confusione o problemi con l'uso del linguaggio.
- **Sindrome da lisi tumorale:** alcune persone possono sviluppare livelli insolitamente alti di alcuni sali (come potassio e acido urico) nel sangue, a causa dalla rapida degradazione delle cellule tumorali durante il trattamento.
 - o Il medico o il farmacista la sottoporranno a esami del sangue per verificare questa condizione.
 - o Prima di ciascuna infusione con Ordspono, Lei dovrà essere ben idratato/a e potrebbe ricevere medicinali che possono contribuire a ridurre i livelli elevati di acido urico.
 - o Queste misure possono contribuire a ridurre possibili effetti collaterali della sindrome da lisi tumorale.
- **Infiammazione polmonare (polmonite/interstiziopatia polmonare):** si possono manifestare segni o sintomi che possono comprendere tosse di nuova insorgenza o in peggioramento, respiro affannoso

Bambini e adolescenti

Ordspono non deve essere utilizzato in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché Ordspono non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Ordspono

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Sono inclusi i farmaci acquistati senza prescrizione medica e i medicinali a base di erbe.

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, prima e durante il trattamento, si rivolga al medico. Ordspono non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Ordspono può nuocere al nascituro.

Contraccezione

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 6 mesi successivi all'ultima dose di Ordspono.

Allattamento

Non deve allattare al seno durante e per almeno 6 mesi dopo l'ultimo trattamento con Ordspono. Questo perché non è noto se Ordspono passi nel latte materno e possa, quindi, nuocere al bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Ordspono ha un'influenza minore sulla Sua capacità di guidare veicoli, andare in bicicletta, utilizzare strumenti o macchinari. Alcune persone possono avvertire stanchezza, capogiri, stordimento o stato confusionale durante l'assunzione di Ordspono. Se avverte eventuali sintomi che potrebbero influire sulla Sua capacità di guidare, non guidi né utilizzi strumenti o macchinari fino alla scomparsa dei sintomi. Vedere il paragrafo 4 per ulteriori informazioni sugli effetti collaterali.

Ordspono contiene polisorbato 80

La fiala da 2 mg di odronextamab contiene 1 mg di polisorbato 80 in ogni fiala da 1 ml, equivalente a 1 mg/ml.

La fiala da 80 mg di odronextamab contiene 4 mg di polisorbato 80 in ogni fiala da 4 ml, equivalente a 1 mg/ml.

La fiala da 320 mg di odronextamab contiene 16 mg di polisorbato 80 in ogni fiala da 16 ml, equivalente a 1 mg/ml.

I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come somministrare Ordspono

Ordspono viene somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nella somministrazione di tali trattamenti. Segua il programma di trattamento che Le è stato spiegato dal Suo medico. In caso di dubbi, consulti il medico.

Come somministrare Ordspono

Ordspono viene somministrato in una vena, sotto forma di fleboclisi (infusione endovenosa).

- Per i Cicli 1, 2, 3 e 4, un ciclo di trattamento dura 21 giorni.
- Ordspono viene somministrato nell'arco di 4 ore durante il Ciclo 1 e il Ciclo 2, Giorno 1.
- Le dosi successive possono essere somministrate nell'arco di 1 ora se gli effetti collaterali non sono troppo gravi.
- Dopo il Ciclo 4, riceverà una dose di mantenimento ogni 2 settimane.

Farmaci somministrati prima e dopo il trattamento con Ordspono

Le saranno somministrati altri farmaci prima e dopo il trattamento con Ordspono nei Giorni 1 e 8 del Ciclo 1 e del Ciclo 2. Questi farmaci aiutano a ridurre il rischio di SRC e di reazioni correlate all'infusione (IRR). Questi farmaci possono includere:

- Corticosteroidi, tra cui il desametasone
- Paracetamolo
- Un antistaminico, come la difenidramina

Dopo il Giorno 8 del Ciclo 2, il medico deciderà se Lei dovrà continuare ad assumere altri farmaci per aiutare a ridurre gli effetti collaterali di Ordspono durante i cicli successivi.

Quantità di Ordspono somministrata

Per il trattamento del linfoma follicolare (FL) e del linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), un ciclo di trattamento con Ordspono dai Cicli 1, 2, 3 e 4 dura 21 giorni.

Nel Ciclo 1, Le saranno somministrate dosi crescenti di Ordspono per trattare il FL o il DLBCL nei seguenti giorni:

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

Nei Cicli 2, 3 e 4, Le verrà somministrata una dose nei Giorni 1, 8 e 15:

- per il linfoma follicolare: 80 mg
- per il linfoma diffuso a grandi cellule B: 160 mg

Se la Sua dose di Ordspono viene ritardata per qualsiasi motivo, potrebbe dover riprendere il trattamento dal Ciclo 1.

Una settimana dopo la fine del Ciclo 4, Le verrà somministrata una dose di mantenimento ogni 2 settimane.

Le dosi di mantenimento sono le seguenti:

- per linfoma follicolare: 160 mg
- per linfoma diffuso a grandi cellule B: 320 mg

Se il tumore è rimasto in remissione per almeno 9 mesi, il Suo medico potrebbe decidere di ridurre la frequenza di somministrazione da ogni 2 settimane a ogni 4 settimane.

Il Suo medico potrà proseguire il trattamento fino a quando continuerà a rispondere a Ordspono, oppure fino a quando gli effetti collaterali non saranno troppo gravi. Il Suo medico può ritardare o interrompere definitivamente il Suo trattamento con Ordspono se Lei presenta determinati effetti collaterali.

Se salta un appuntamento

Se salta un appuntamento, ne prenda immediatamente un altro. Affinché il trattamento sia completamente efficace, è molto importante non saltare una dose.

Se smettono di somministrarLe Ordspono

Il trattamento con Ordspono non deve essere interrotto a meno che non ne sia parlato con il medico. Questo perché l'interruzione del trattamento potrebbe peggiorare la Sua condizione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Questi effetti collaterali possono manifestarsi in qualsiasi momento durante o persino dopo la fine del trattamento.

Effetti collaterali gravi

Informi immediatamente il medico se nota un qualsiasi sintomo tra i seguenti effetti collaterali gravi. Lei potrebbe manifestare solo uno o alcuni di questi sintomi.

Sindrome da rilascio di citochine (molto comune: può interessare più di 1 persona su 10)

I segni e sintomi possono includere:

- febbre (di temperatura pari o superiore a 38°C)
- sensazione di vertigini o stordimento
- battito cardiaco accelerato o irregolare
- difficoltà di respirazione
- brividi o tremori
- mal di testa

Infezioni (molto comune: può interessare più di 1 persona su 10)

I segni e sintomi possono includere:

- febbre (di temperatura pari o superiore a 38°C)
- brividi o tremori
- tosse o sensazione di respiro affannoso

- mal di gola
- dolore durante la minzione

Infezioni molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- COVID-19
- infezione dei polmoni (polmonite)
- infezione da citomegalovirus, che può causare gravi complicanze nelle persone con sistema immunitario compromesso
- infezione del naso e della gola (infezione del tratto respiratorio superiore)
- infezione delle parti del corpo che raccolgono le urine e ne sono attraversate (infezione del tratto urinario)
- infezione da virus dell'herpes

Infezioni comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- infezione del tratto respiratorio
- infezione fungina
- infiammazione dei seni paranasali (sinusite)
- infezione del sangue (sepsi)
- batteri nel sangue (batteriemia)

Effetti sul sistema nervoso (non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100)

Segni e sintomi possono includere:

- mal di testa
- capogiri
- funzionalità ridotta del cervello, come difficoltà a pensare
- sensazione di ansia
- sensazione di confusione

Sindrome da lisi tumorale (non comune: può interessare fino a 1 persona su 100)

Segni e sintomi possono includere:

- debolezza
- respiro affannoso
- sensazione di confusione
- frequenza cardiaca irregolare
- crampi muscolari

Infiammazione polmonare (polmonite/interstiziopatia polmonare) (comune: può interessare fino a 1 persona su 10)

I segni e sintomi possono includere:

- respiro affannoso
- tosse di nuova insorgenza o in peggioramento

Se manifesta uno qualsiasi di questi segni o sintomi durante o dopo il trattamento con Ordspono, informi immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di un trattamento medico.

Altri effetti collaterali

Altri effetti collaterali sono elencati di seguito. Informi il medico o l'infermiere, se manifesta uno qualsiasi di questi effetti collaterali.

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Febbre (piressia)
- Dolore muscolare o alle ossa (dolore muscoloscheletrico)
- Sensazione di stanchezza (affaticamento)

- Diarrea
- Eruzione cutanea
- Tosse
- Gonfiore di mani, caviglie o piedi (edema)
- Sensazione di malessere (nausea)
- Dolore allo stomaco (dolore addominale)
- Stitichezza
- Reazioni correlate all'infusione (IRR)
- Sensazione di minor fame (riduzione dell'appetito)
- Difficoltà a dormire (insonnia)
- Pressione sanguigna bassa (ipotensione)
- Mal di testa
- Sensazione di respiro affannoso a riposo o durante l'attività fisica (dispnea)
- Vomito

Cosa si riscontra agli esami del sangue

- Basso numero di globuli rossi (anemia), che può causare stanchezza o respiro affannoso
- Bassi livelli di alcuni tipi di globuli bianchi (neutropenia, leucopenia, linfopenia), che possono aumentare il rischio di infezione
- Bassa conta piastrinica (trombocitopenia), che può aumentare la probabilità di formazione di lividi o sanguinamento
- Bassi livelli di potassio, sodio o fosfato (ipokaliemia, iponatriemia o ipofosfatemia)
- Livelli elevati di zucchero nel sangue (iperglicemia)
- Livelli elevati di alanina aminotransferasi o aspartato aminotransferasi nel sangue

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Battito cardiaco accelerato o irregolare (tachicardia)
- Debolezza, intorpidimento e dolore, che solitamente colpisce mani e piedi (neuropatia periferica)
- Confusione, disorientamento, sonnolenza (cambiamenti dello stato mentale)
- Condizione che può causare infiammazione del tessuto polmonare che può influenzare la Sua capacità di respirare (interstiziopatia polmonare)
- Febbre dovuta a bassi livelli di neutrofili (un tipo di globuli bianchi)

Cosa si riscontra agli esami del sangue

- Livelli elevati di gamma-glutamyl transferasi, un enzima presente principalmente nel fegato
- Bassi livelli di magnesio (ipomagnesemia)
- Bassi livelli di albumina (ipoalbuminemia)
- Livelli aumentati di bilirubina, che possono causare ingiallimento della pelle o degli occhi e urine di colore scuro

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Difficoltà nel parlare (afasia)
- Una rapida disgregazione delle cellule tumorali chiamata sindrome da lisi tumorale. Ciò può causare alterazioni chimiche nel sangue e danni agli organi, compresi reni, cuore e fegato
- Effetti sul sistema nervoso con sintomi che possono includere sensazione di confusione o scarsa attenzione (sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie o neurotossicità)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ordspano

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'imballaggio e sulla fiala dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Ordspano sarà conservato dagli operatori sanitari presso l'ospedale o la clinica. Queste informazioni sulla conservazione sono destinate al loro utilizzo.

Fiala non aperta

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per la soluzione per infusione di Ordspano diluita come segue:

- in frigorifero (da 2°C a 8°C) per tutte le dosi fino a 24 ore.
- a temperatura ambiente (da 20°C a 25°C) per un massimo di 6 ore per la dose da 0,2 mg con albumina (umana).
- a temperatura ambiente (da 20°C a 25°C) per un massimo di 12 ore per dosi di 0,5 mg o superiori.

Smaltire la soluzione per infusione diluita, se il tempo di conservazione supera questi limiti.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero essere superiori a 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Il Suo medico smaltirà eventuali farmaci non necessari in modo appropriato. Queste misure contribuiranno alla tutela dell'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ordspano

- Il principio attivo è odronextamab.
- Ordspano 2 mg: ogni fiala contiene 2 mg di odronextamab (in 1 ml di concentrato) a una concentrazione di 2 mg/1 ml.
- Ordspano 80 mg: ogni fiala contiene 80 mg di odronextamab (in 4 ml di concentrato) a una concentrazione di 20 mg/1 ml.

- Ordspono 320 mg: ogni fiala contiene 320 mg di odronextamab (in 16 ml di concentrato) a una concentrazione di 20 mg/1 ml.

Gli altri componenti sono: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, saccarosio, polisorbato 80 (E433), e acqua per iniezioni (vedere “Ordspono contiene polisorbato 80” nel paragrafo 2).

Descrizione dell’aspetto di Ordspono e contenuto della confezione

Ordspono concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) viene fornito sotto forma di soluzione da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido fornita in una fiala di vetro.

Ogni confezione contiene una fiala.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublino 2, D02 HH27
Irlanda

Produttore

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

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

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Devono essere prese in considerazione le procedure per la corretta manipolazione e smaltimento dei medicinali antitumorali.

Istruzioni per la diluizione**Precauzioni generali**

Per tutta la durata della manipolazione di questo medicinale è necessario seguire una tecnica asettica adeguata. Ordspono non contiene conservanti ed è destinato solo a una dose singola. Smaltire eventuali porzioni inutilizzate rimaste nella fiala. Non agitare.

Natura e contenuto del contenitore

2 mg concentrato per soluzione per infusione

1 ml di concentrato per soluzione per infusione in una fiala di vetro trasparente di tipo I da 2 ml con tappo grigio in clorobutile, con rivestimento e tappo a tenuta in alluminio con pulsante a strappo blu scuro contenente 2 mg di odronextamab.

Confezione da una fiala.

80 mg concentrato per soluzione per infusione

4 ml di concentrato per soluzione per infusione in una fiala di vetro trasparente di tipo I da 10 ml con tappo grigio in clorobutile, con rivestimento e tappo a tenuta in alluminio con pulsante a strappo verde chiaro contenente 80 mg di odronextamab.

Confezione da una fiala.

320 mg concentrato per soluzione per infusione

16 ml di concentrato per soluzione per infusione in una fiala di vetro trasparente di tipo I da 20 ml con tappo grigio in clorobutile, con rivestimento e tappo a tenuta in alluminio con pulsante a strappo bianco contenente 320 mg di odronextamab.

Confezione da una fiala.

Istruzioni per la diluizione

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente per verificare la presenza di particolato e scolorimento. Ordspono è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido. Gettare la fiala se la soluzione è torbida, scolorita o contiene particolato.

Preparazione della dose da 0,2 mg

- Preparare albumina (umana) in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) in una sacca per infusione endovenosa da 100 ml [cloruro di polivinile (PVC) o poliolefina (PO)] come indicato nella Tabella 1 riportata di seguito.
 - **Nota:** l'albumina (umana) è necessaria solo per la dose da 0,2 mg per prevenire l'assorbimento di odronextamab nel filtro endovenoso. Quando si utilizza l'albumina (umana), vedere Tracciabilità nel paragrafo 4.4.
- La concentrazione finale di albumina (umana) deve essere dello 0,04%.

Tabella 1: Esempi di concentrazione e volumi di albumina (umana) necessari per la dose da 0,2 mg

Concentrazione di albumina (umana)^a	Volume di albumina (umana) da aggiungere a 100 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), sacca per infusione
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml

Concentrazione di albumina (umana)^a	Volume di albumina (umana) da aggiungere a 100 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), sacca per infusione
^a Albumina (umana): utilizzare la concentrazione in base alla disponibilità locale. Gli esempi includono, ma non sono limitati alle seguenti concentrazioni: 5%, 20% o 25%.	

- Miscelare la soluzione iniettabile di albumina (umana) e cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) capovolgendola delicatamente. Non agitare.
- Procurarsi 1 fiala da 2 mg di Ordspano.
- Prelevare 0,1 ml dalla fiala di Ordspano da 2 mg utilizzando una siringa da 1 ml e aggiungerla nella sacca per infusione endovenosa da 100 ml preparata.
- Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare.

Preparazione della dose da 0,5 mg

- Procurarsi una sacca endovenosa da 50 ml (PVC o PO) contenente cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile.
- Procurarsi 1 fiala da 2 mg di Ordspano.
- Prelevare 0,25 ml dalla fiala di Ordspano da 2 mg utilizzando una siringa da 1 ml e aggiungerla nella sacca endovenosa da 50 ml.
- Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare.

Preparazione della dose da 1 mg o superiore

- Procurarsi una sacca endovenosa da 50 o 100 ml (PVC o PO) contenente cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile.
- Ottenere il numero richiesto di fiale e prelevare il volume appropriato di Ordspano.
 - Fare riferimento alla Tabella 2 per il volume specifico per la dose prevista.
 - Fare riferimento alla Tabella 3 per il volume specifico per le modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2 dell'RCP).
- Aggiungere il volume appropriato di Ordspano alla sacca per infusione endovenosa.
- Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare.

Tabelle di riepilogo per la diluizione prima della somministrazione

Tabella 2: Volumi di Ordspano da aggiungere alla sacca per infusione (dosi standard)

Dose di Ordspano (mg)	Quantità di Ordspano per fiala (mg)	Concentrazione della fiala (mg/ml)	Volume totale di Ordspano per preparare la dose (ml)	Albumina (umana) necessaria	Soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), volume della sacca per infusione (PO o PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Sì	100
0,5	2	2	0,25	No	50
2	2	2	1	No	50 o 100
10	2	2	5	No	50 o 100
80	80	20	4	No	50 o 100
160	80	20	8	No	50 o 100
320	320	20	16	No	50 o 100

Tabella 3: Altri volumi di Ordspono da aggiungere alla sacca per infusione per le modifiche della dose

Dose di Ordspono (mg)	Quantità di Ordspono per fiala (mg)	Concentrazione della fiala (mg/ml)	Volume totale di Ordspono (ml)	Albumina (umana) necessaria	Soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), volume della sacca per infusione (PO o PVC) (ml)
1	2	2	0,5	No	50 o 100
5	2	2	2,5	No	50 o 100
40	80	20	2	No	50 o 100

Per le condizioni di conservazione della soluzione diluita nelle sacche per infusione, vedere il paragrafo Conservazione riportato di seguito.

Modo di somministrazione

Ordspono è esclusivamente per uso endovenoso dopo diluizione. Ordspono deve essere diluito utilizzando una tecnica asettica.

- Il primo ciclo di Ordspono viene somministrato come infusione di 4 ore. Se Ordspono viene tollerato, il Giorno 1 del Ciclo 2 il tempo di infusione può essere ridotto a 1 ora per tutte le somministrazioni successive.
- Ordspono non deve essere somministrato mediante infusione rapida endovenosa o bolo endovenoso.
- Vedere Tabella 1 per le premedicazioni e le post-medicaioni.
- Per le dosi non tollerate, fare riferimento alle Tabelle 4, 5 e 6 per la guida sulla gestione.

Dopo aver diluito Ordspono come sopraindicato, somministrare come segue:

- Collegare la sacca per infusione endovenosa preparata contenente la soluzione di Ordspono finale al tubo endovenoso, realizzato in cloruro di polivinile (PVC), PVC rivestito in polietilene (PE) o poliuretano (PU). Si consiglia di utilizzare un filtro in polietersulfone (PES) da 0,2 micron o 5 micron.
- Caricare Ordspono fino all'estremità del tubo endovenoso.
- Non miscelare Ordspono con altri medicinali né somministrare contemporaneamente altri medicinali attraverso la stessa linea endovenosa.
- Al termine dell'infusione di Ordspono, irrigare la linea di infusione con un volume adeguato di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), per garantire che venga somministrato l'intero contenuto della sacca per infusione.

Conservazione

Fiala non aperta

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservazione della soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per la soluzione per infusione di Ordspono diluita come segue:

- in frigorifero (da 2°C a 8°C) per tutte le dosi fino a 24 ore.
- a temperatura ambiente (da 20°C a 25°C) per un massimo di 6 ore per la dose da 0,2 mg con albumina (umana).
- a temperatura ambiente (da 20°C a 25°C) per un massimo di 12 ore per dosi di 0,5 mg o superiori.

Smaltire la soluzione per infusione diluita, se il tempo di conservazione supera questi limiti.

Smaltimento

Il rilascio di prodotti farmaceutici nell'ambiente deve essere ridotto al minimo. I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque reflue e lo smaltimento attraverso i rifiuti domestici deve essere evitato.

I seguenti punti devono essere strettamente osservati al fine di utilizzare e smaltire le siringhe e altri oggetti affilati:

- gli aghi e le siringhe non devono mai essere riutilizzati.
- Mettere tutti gli aghi e le siringhe in un contenitore per oggetti affilati (contenitore di smaltimento a prova di puntura).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.