

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ordspono 2 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Ordspono 80 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Ordspono 320 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Ordspono 2 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename vienadoziame flakone yra 2 mg odronekstamabo 1 ml tirpalo, kurio koncentracija 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename vienadoziame flakone yra 80 mg odronekstamabo 4 ml tirpalo, kurio koncentracija 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename vienadoziame flakone yra 320 mg odronekstamabo 16 ml tirpalo, kurio koncentracija 20 mg/ml.

Odronekstamabas yra rekombinantinis žmogaus imunoglobulino (Ig)G4 pagrindu pagamintas bispecifinis antikūnas, kuris jungiasi prie CD20 ir CD3. Odronekstamabas gaminamas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelių suspensijos kultūroje rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai geltonas tirpalas, kurio pH 5,8, 2 mg/ml (2 mg) tirpalo osmoliškumo intervalas 276–414 mmol/kg, o 20 mg/ml (80 mg ir 320 mg) tirpalo – 291–437 mmol/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ordspono skirtas monoterapijai suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvavusia ar refrakterine folikuline limfoma (r/r FL), gydyti po dviejų ar daugiau sisteminio gydymo eilių.

Ordspono skirtas monoterapijai suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvavusia ar refrakterine difuzine didelių B ląstelių limfoma (r/r DDBLL), gydyti po dviejų ar daugiau sisteminio gydymo eilių.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Ordspono galima skirti tik prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam patirties diagnozuojant ir gydant vėžiu sergančius pacientus ir galinčiam suteikti tinkamą medicininę pagalbą, kad būtų galima suvaldyti sunkias reakcijas, susijusias su citokinų išsiskyrimo sindromu (CIS) (žr. 4.4 skyrių). Prieš 1 ciklo Ordspono skyrimą reikia turėti bent 1 dozę tocilizumabo, jei pasireikštų CIS. Būtina užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po ankstesnės tocilizumabo dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę.

Dozavimas

Profilaktika, premedikacija ir postmedikacija gydant r/r FL arba r/r DDBLL sergančius pacientus

Ordspono reikia skirti gerai hidratuotiems pacientams.

Premedikaciją būtina skirti kiekvienai 1 ir 2 ciklų 1 ir 8 dienų dozei, o postmedikaciją – kiekvienai 1 ciklo 3, 10 ir 17 dienų bei 2 ciklo 2 dienos dozei, kaip aprašyta 1 lentelėje, siekiant sumažinti citokinų išsiskyrimo sindromo (CIS) arba su infuzija susijusių reakcijų (ISR) riziką (žr. 4.4 skyrių). Premedikacija gali būti tęsiama ir po 2 ciklo 8 dienos, kol dozė bus toleruojama nepatiriant CIS ar ISR. Be to, rekomenduojama profilaktika, siekiant sumažinti infekcijos (žr. 4.4 skyrių), naviko lizės sindromo (NLS) ir kortikosteroidų sukeltų virškinimo trakto (VT) nepageidaujamų reakcijų riziką.

1 lentelė. Premedikacija ir postmedikacija pacientams, sergantiems r/r FL arba r/r DDBLL

Gydymo ciklas ir diena	Vaistinis preparatas	Dozė	Skyrimas Ordspono infuzijos atžvilgiu
1 ciklas: 1, 2, 8, 9, 15 ir 16 dienos	Kortikosteroidas	Deksametazono 10 mg per burną arba atitinkmuo Praleiskite 2, 9 ir 16 dienomis, jei infuzijos atliekamos iš eilės einančiomis dienomis.	12–24 val. prieš infuziją
	Kortikosteroidas	Deksametazono 20 mg į veną	1–3 val. prieš infuziją
	Antihistamininis	Difenhidramino hidrochlorido 25 mg per burną ar į veną arba atitinkamas antihistamininis	30–60 minučių prieš infuziją
	Antipiretikas	Paracetamolio 650–1 000 mg per burną	30–60 minučių prieš infuziją
1 ciklas: 3, 10 ir 17 dienos	Kortikosteroidas	Deksametazono 10 mg per burną arba atitinkmuo	24 val. po infuzijos
2 ciklas: 1 diena	Kortikosteroidas	Deksametazono 10 mg per burną arba atitinkmuo	12–24 val. prieš infuziją
	Kortikosteroidas	Deksametazono 20 mg į veną	1–3 val. prieš infuziją
	Antihistamininis	Difenhidramino hidrochlorido 25 mg per burną ar į veną arba atitinkamas antihistamininis	30–60 minučių prieš infuziją
	Antipiretikas	Paracetamolio 650–1 000 mg per burną	30–60 minučių prieš infuziją
2 ciklas: 2 diena	Kortikosteroidas	Deksametazono 10 mg per burną arba atitinkmuo	24 val. po infuzijos
	Kortikosteroidas	Deksametazono 10 mg* į veną	1–3 val. prieš infuziją

2 ciklas: 8 diena	Antihistamininis	Difenhidramino hidrochlorido 25 mg per burną ar į veną arba atitinkamas antihistamininis	30–60 minučių prieš infuziją
	Antipiretikas	Paracetamolio 650–1 000 mg per burną	30–60 minučių prieš infuziją
*Jei skiriant 2 ciklo 1 dienos dozę pasireiškia CIS arba ISR, skirdami kitą dozę suleiskite 20 mg deksametazono į veną, kol dozė bus toleruojama nepatiriant CIS arba ISR.			

Rekomenduojama dozė

Rekomenduojama Ordspono dozė pateikta 2 lentelėje. Per 1–4 ciklus gydymo ciklas yra 21 diena. Kiekviena dozė turi būti skiriama tik tada, jei ankstesnė dozė yra toleruojama. Apie netoleruojamas dozes žr. 4, 5 ir 6 lentelėse.

Ordspono vartojamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

2 lentelė. Rekomenduojama dozė

		r/r FL	r/r DDBLL	
Gydymo diena		Ordspono dozė		Infuzijos trukmė
1 ciklas^a (Dozės didinimas)	1 diena	0,2 mg		Ordspono skiriamas atliekant 4 valandų trukmės infuziją.
	2 diena	0,5 mg		
	8 diena	2 mg		
	9 diena	2 mg		
	15 diena	10 mg		
	16 diena	10 mg		
2–4 ciklai^a	1 diena	80 mg	160 mg	Ordspono skiriamas atliekant 4 valandų trukmės infuziją 2 ciklo 1 dieną. Jei toleruojama, pradedant 2 ciklo 8 diena, visų paskesnių dozių infuzijos trukmę galima sutrumpinti iki 1 valandos.
	8 diena	80 mg	160 mg	
	15 diena	80 mg	160 mg	
Palaikymas (kas 2 savaites)	Pradedamas praėjus 1 savaitei po 4 ciklo pabaigos	160 mg	320 mg	Ordspono skiriamas atliekant 1 valandos trukmės infuziją kas dvi savaites iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio.
Palaikymas (kas 4 savaites)	Jei pacientas išlaikys visišką atsaką (VA) 9 mėnesius, Ordspono palaikomoji dozė skiriama kas 4 savaites.	160 mg	320 mg	Ordspono skiriamas atliekant 1 valandos trukmės infuziją kas 4 savaites iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio.
r/r FL – recidyvavusi arba refrakterinė folikulinė limfoma; r/r DDBLL – recidyvavusi arba refrakterinė difuzinė didelių B ląstelių limfoma ^a 1–4 ciklų atveju gydymo ciklas yra 21 diena.				

3 lentelėje pateikiamos rekomendacijos dėl gydymo atnaujinimo po dozės atidėjimo. Rekomendacijas dėl gydymo atnaujinimo po dozės atidėjimo CIS atveju žr. 4 lentelę arba, dėl ISR arba NLS žr. 6 lentelę.

3 lentelė. Gydymo Ordspono atnaujinimo rekomendacijos po dozės atidėjimo pacientams

Ciklas	Diena	Paskutinė skirta dozė	Laikas nuo paskutinės skirtos dozės	Kitos dozės vartojimo veiksmai
1	1	0,2 mg	Daugiau nei 3 dienos	Vėl pradėti nuo 0,2 mg (1 ciklo 1 diena)
	2	0,5 mg	Mažiau nei 2 savaitės	Sulašinti kitą dozę pagal grafiką ^a
			2 savaitės ar daugiau	Vėl pradėti nuo 0,2 mg (1 ciklo 1 diena)
	8 ir 9	2 mg	Mažiau nei 3 savaitės	Sulašinti kitą dozę pagal grafiką ^a
			3–4 savaitės	Skirti 2 mg (1 ciklo 9 diena), tada atnaujinti gydymą pagal suplanuotą grafiką.
			Daugiau nei 4 savaitės	Vėl pradėti nuo 0,2 mg (1 ciklo 1 diena)
	15 ir 16	10 mg	Mažiau nei 3 savaitės	Sulašinti kitą dozę pagal grafiką ^a
			3–5 savaitės	Skirti 10 mg (1 ciklo 16 diena), o tada atnaujinti gydymą pagal suplanuotą grafiką.
			Daugiau nei 5 savaitės	Vėl pradėti nuo 0,2 mg (1 ciklo 1 diena)
2–4	1, 8, 15	• r/r FL: 80 mg • r/r DDBLL: 160 mg	Mažiau nei 7 savaitės	Sulašinti kitą dozę pagal grafiką ^a
			7–10 savačių	Skirti 10 mg (1 ciklo 16 diena), tada atnaujinti gydymą pagal suplanuotą grafiką.
			Daugiau nei 10 savačių	Vėl pradėti nuo 0,2 mg (1 ciklo 1 diena)
Palaikymas	Kas 2 savaites ARBA Kas 4 savaites po 9 mėnesius išlaikyto VA	• r/r FL: 160 mg • r/r DDBLL: 320 mg	Mažiau nei 7 savaitės	Sulašinti kitą dozę pagal grafiką ^a
			7–10 savačių	Skirti 10 mg (1 ciklo 16 diena), tada atnaujinti gydymą pagal suplanuotą grafiką.
			Daugiau nei 10 savačių	Vėl pradėti nuo 0,2 mg (1 ciklo 1 diena)

PASTABA. Skirti premedikaciją ir postmedikaciją pagal 1 lentelę.
r/r FL – recidyvavusi arba refrakterinė folikulinė limfoma; r/r DDBLL – recidyvavusi arba refrakterinė difuzinė didelių B ląstelių limfoma

^a Kaip nurodyta 2 lentelėje, atnaujinkite gydymą pagal grafiką nepraleisdami dozių.

Nepageidaujamų reakcijų valdymas gydant r/r FL arba r/r DDBLL sergančius pacientus

Citokinių išsiskyrimo sindromas

CIS nustatomas remiantis klinicine išraiška (žr. 4.4 skyrių). Reikia įvertinti kitas karščiavimo, hipoksijos ir hipotenzijos priežastis ir gydyti šiuos sutrikimus. Jei įtariamas CIS, sustabdyti Ordsono skyrimą, kol CIS išnyks. CIS valdomas pagal 4 lentelėje pateiktas rekomendacijas. Skiriamas palaikomasis CIS gydymas, kuris gali apimti intensyvią sunkių ar gyvybei pavojingų CIS atvejų gydymą.

Jei pasireiškia 1, 2 arba 3 laipsnio CIS, prieš skiriant kitą Ordsono dozę, reikia skirti premedikaciją ir dažniau stebėti pacientus. Papildoma informacija apie premedikaciją pateikta 1 lentelėje.

4 lentelė. Rekomendacijos dėl citokinių išsiskyrimo sindromo valdymo

Laipsnis^a	Pasireiškiantys simptomai	Veiksmai
1 laipsnis	Karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$	- Sustabdyti Ordsono infuziją. - Gydyti pagal dabartines praktikos gaires. Senyvo amžiaus, gretutinių ligų, antipiretikams atsparaus karščiavimo atvejais apsvarstyti poreikį skirti deksametazono^b ir (arba) tocilizumabo.^c - Tęsti, kai klinikiniai CIS simptomai išnyksta.^d
2 laipsnis	Karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ su: Hipotenzija, kai nereikia vazopresinių vaistinių preparatų ir (arba) hipoksija, kai reikia mažos tėkmės deguonies terapijos ^e pro nosies kaniulę arba pučiant deguonį šalia paciento	- Sustabdyti Ordsono infuziją ir skirti deksametazono^b ir (arba) tocilizumabo^c. - Tęsti, kai klinikiniai CIS simptomai išnyksta.^d - Skiriant kitą Ordsono dozę dažniau stebėti ir apsvarstyti poreikį hospitalizuoti. - Jei tai pasikartojantis 2 laipsnio CIS, gydyti kaip 3 laipsnio CIS.
3 laipsnis	Karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ su: Hipotenzija, kai reikia vazopresinio vaistinio preparato (su vazopresinu arba be jo) ir (arba) hipoksija, kai reikia didelės tėkmės deguonies terapijos ^e per nosies kaniulę, veido kaukę, sandarią deguonies kaukę arba „Venturi“ kaukę.	- Sustabdyti Ordsono infuziją, skirti deksametazono^f ir (arba) tocilizumabo^c bei taikyti palaikomąjį gydymą, kuris gali apimti intensyviąją terapiją. - Kai klinikiniai CIS simptomai išnyksta, kitą Ordsono dozę skirti praėjus ne mažiau kaip 5 paroms nuo ankstesnės dozės. - Hospitalizuoti skiriant kitą Ordsono dozę. - Jei CIS pasireiškė 1 ciklo 1 dieną arba 1 ciklo 2 dieną, pakartoti atitinkamai 0,2 mg arba 0,5 mg Ordsono dozes. - Jei CIS pasireiškė 1 ciklo 8 dieną arba vėliau, sumažinti iki 50 % paskutinės skirtos dozės. - Jei recidyvo nėra, skirti dozę pagal dozės didinimo tvarką (jei taikoma) ir tęsti vartojimą pagal 2 lentelę. - Jei CIS atsinaujina, gydyti pagal šioje lentelėje pateiktas gaires. Jei CIS yra atsparus deksametazonui ir tocilizumabui: - Apsvarstykite alternatyvų anticitokininį gydymą ir (arba) alternatyvų gydymą imunosupresantais.

Laipsnis ^a	Pasireiškiantys simptomai	Veiksmai
4 laipsnis	Karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ su: Hipotenzija, kuriai reikia kelių vazopresinių vaistinių preparatų (išskyrus vazopresiną) ir (arba) hipoksija, kai reikia teigiamo slėgio ventiliacijos (pvz., CPAP, BiPAP, intubacijos ir dirbtinės plaučių ventiliacijos).	- Visam laikui nutraukti Ordspono skyrimą. - CIS gydyti skiriant deksametazono^f ir (arba) tocilizumabo^e bei taikant palaikomąjį gydymą, kuris gali apimti intensyviąją terapiją. Jei CIS yra atsparus deksametazonui ir tocilizumabui: - Apsvarstykite alternatyvų anticitokininį gydymą ir (arba) alternatyvų gydymą imunosupresantais.

^a Remiantis Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (angl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) bendru sutarimu dėl CIS klasifikavimo (Lee et al., 2019).

^b Deksametazono skirti 10–20 mg per parą į veną (arba atitikmuo).

^c 8 mg/kg tocilizumabo į veną per 1 valandą (viena dozė neturi viršyti 800 mg), jei reikia gydant CIS.

^d Jei dozės skyrimas atidėtas, informacija apie gydymo Ordspono atnaujinimą atidėjus dozę pateikta 3 lentelėje.

^e Mažos tėkmės deguonies terapija apibrėžiama kaip deguonies tiekimas <6 l/min. greičiu; didelės tėkmės deguonies terapija apibrėžiama kaip deguonies tiekimas ≥ 6 l/min. greičiu.

^f Deksametazono reikia skirti 10–20 mg į veną kas 6 valandas.

Toksinis poveikis nervų sistemai

Atsiradus pirmiesiems toksinio poveikio nervų sistemai, įskaitant ICANS, požymiams, apsvarstykite galimybę atlikti neurologinį įvertinimą ir atmeskite kitas neurologinių simptomų priežastis. Skirkite palaikomąjį gydymą, kuris gali apimti intensyviąją terapiją.

5 lentelėje pateikiamos rekomendacijos dėl ICANS valdymo. 6 lentelėje pateikiamos rekomendacijos dėl toksinio poveikio nervų sistemai, išskyrus ICANS, šalia kitų nepageidaujamų reakcijų.

5 lentelė. Rekomendacijos dėl ICANS valdymo

Laipsnis ^{a, b}	Pasireiškiantys simptomai ^b	Veiksmai
1 laipsnis	ICE įvertis ^c 7–9 arba nuslopęs sąmonės lygis: atsibundama spontaniškai	Sustabdykite Ordspono skyrimą iki nebelieka ICANS.^d - Palaikomoji priežiūra: - Stebėkite neurologinius simptomus. - Galbūt skirkite neurologinę konsultaciją ir vizualizavimą, atsižvelgdami į klinikines indikacijas. - Galbūt skirkite traukulių profilaktiką nesusedaciniais traukuliais slopinančiais vaistais (pvz., levetiracetamu). - Galbūt skirkite deksametazoną. Jeigu kartu yra CIS, taip pat gydykite tocilizumabu.^e
2 laipsnis	ICE įvertis ^c 3–6	Sustabdykite Ordspono skyrimą iki nebelieka ICANS. ^d

	arba nuslopęs sąmonės lygis: atsibundama reaguojant į balsą	• Palaikomoji priežiūra, skirta 1 laipsniui. • 1 dozė deksametazono 10 mg į veną ir pakartotinis įvertinimas. Kartokite kas 6–12 valandų pagal poreikį, kol nebelieka arba pasiekiamas pradinis lygis. Jeigu kartu yra CIS, taip pat gydykite tocilizumabu.^e
3 laipsnis	ICE įvertis ^c 0–2 arba nuslopęs sąmonės lygis: atsibundama tik nuo liečiamojo stimuliavimo, arba traukuliai: • bet koks klinikinis traukulys, židininis arba generalizuotas, kuris staiga praeina, arba • nekonvulsiniai traukuliai elektroencefalogramoje (EEG), kurie praeina po intervencijos, arba pakilęs intrakranialinis slėgis (IKS): židininė / vietinė edema neurologiniame atvaizde	Visam laikui nutraukite Ordspono vartojimą. • Palaikomoji priežiūra, skirta 1 laipsniui. • 10 mg deksametazono į veną kas 6 valandas arba 1 mg/kg metilprednizolono į veną kas 12 valandų.^{f, g} Jeigu kartu yra CIS, taip pat gydykite tocilizumabu.^e
4 klasė	ICE įvertis ^c 0 arba nuslopęs sąmonės lygis: • paciento neįmanoma sužadinti arba tam reikalingi stiprūs arba kartotiniai liečiamieji stimulai, arba • stuporas arba koma, arba traukuliai: • gyvybei pavojingi ilgalaikiai traukuliai (>5 minutės), arba • pasikartojantys klinikiniai arba elektriniai traukuliai, be grįžimo į pradinius rodiklius tarp jų, arba išvados apie motoriką: • gilus židininis motorinis silpnumas, pvz., hemiparezė arba paraparezė;	• Galbūt reikalinga priežiūra intensyviosios terapijos skyriuje pagal klinikines indikacijas, galbūt reikalinga dirbtinė ventiliacija kvėpavimo takams apsaugoti. • Palaikomoji priežiūra, skirta 1 laipsniui. • Didelės kortikosteroidų dozės.^{f, g} • Jeigu yra pakilęs intrakranialinis slėgis (IKS) / cerebrinė edema, laikykitės standartinės priežiūros priemonių IKS valdyti; galbūt konsultuokitės dėl neurochirurgijos. Jeigu kartu yra CIS, taip pat gydykite tocilizumabu.^e

	arba pakilęs intrakranialinis slėgis (IKS) / cerebrinė edema su tokiais požymiais / simptomais: • pasklidusi cerebrinė edema neurologiniuose atvaizduose, arba • decerebracinė arba dekortikacinė poza, arba • kranialinio nervo VI paralyžius arba • papiloedema, arba • Kušingo triada	
^a	Įvertinkite ICANS laipsnį pagal ASTCT ICANS sutartinę klasifikaciją.	
^b	ICANS laipsnis nustatomas pagal sunkiausią reiškinį (ICE įvertį, sąmoningumo lygį, traukulius, išvadas dėl motorikos, pakilusių IKS / cerebrinę edemą), nepriskirtiną jokiai kitai priežasčiai.	
^c	Jeigu pacientą galima pažadinti ir su juo atlikti ICE įvertinimą, įvertinkite: orientavimąsi (žino metus, mėnesį, miestą, ligoninę – 4 balai); įvardijimą (įvardija 3 daiktus, pvz., nurodžius laikrodį, pieštuką, sagą – 3 balai); nurodymų vykdymą (pvz., „parodykite man 2 pirštus“ arba „užsimerkite ir iškiškite liežuvį“ – 1 balas); rašymą (sugebėjimą užrašyti standartinį sakinį – 1 balas) ir dėmesingumą (skaičiavimą atgal nuo 100 po dešimt – 1 balas). Jeigu paciento neįmanoma pažadinti ir negalima atlikti ICE įvertinimo (4 laipsnio ICANS) – 0 balų.	
^d	Jeigu dozė atidėta, žr. 3 lentelėje pateiktą informaciją apie Ordspono vartojimo atnaujinimą po dozės atidėjimo.	
^e	8 mg/kg tocilizumabo į veną per 1 valandą (neviršijant 800 mg dozės).	
^f	Pacientams, kurie CIS ir (arba) toksiniam poveikiui nervų sistemai gydyti vartoja kortikosteroidus, rekomenduojama priešgrybelinė profilaktika, atsižvelgiant į klinikines indikacijas.	
^g	Pavyzdžiui, 1 000 mg per parą metilprednizolono į veną 3 dienas, po to staigiai sumažinant dozę.	

Kitos nepageidaujamos reakcijos

6 lentelė. Dozės keitimai dėl kitų nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Ordspono dozės keitimai
Su infuzija susijusios reakcijos	2 laipsnis	Gydymą sustabdyti ir tinkamai gydyti. Tęsti 50 % infuzijos greičiu ir didinti atsižvelgiant į toleravimą.
	3 laipsnis	Gydymą sustabdyti ir gydyti pagal standartinę klinikinę praktiką. Išnykus reiškiniui, palaukti 24 valandas ir pakartoti dozę (didesnės kaip ≥ 2 mg dozės sumažinti 50 %).
	4 laipsnis	Gydymą nutraukti visam laikui.
Infekcijos	Nuo 1 iki 4 laipsnio	Pacientams, kuriems yra aktyvi infekcija, gydymą Ordspono sustabdyti, kol infekcija praeis. ^a Esant 4 laipsnio reakcijai, apsvarstyti Ordspono vartojimo nutraukimą visam laikui. ^a
Toksinis poveikis nervų sistemai, išskyrus ICANS	2 ^b ir 3 laipsnis	Sustabdykite Ordspono skyrimą iki toksinio poveikio nervų sistemai simptomai pagerėja iki 1 laipsnio arba pradinio lygio. Skirkite palaikomąjį gydymą ir galbūt neurologinį įvertinimą.
	4 laipsnis	Visam laikui nutraukite Ordspono vartojimą.

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Ordspono dozės keitimai
Naviko lizės sindromas	3 ir 4 laipsnis	Sustabdykite Ordspono skyrimą ir gydykite pagal standartinę klinikinę praktiką. Visiškai praėjus: - Kai dozė yra $\leq 0,5$ mg, vėl pradėkite nuo 0,2 mg (1 ciklo 1 diena). Jeigu nesikartoja, tęskite pagal dozavimo planą 2 lentelėje. - Kai dozė yra ≥ 2 mg, pratęskite nuo 50 % paskutinės vartotos dozės. Jeigu nesikartoja, tęskite pagal dozavimo planą 2 lentelėje nepraleisdami dozių. - Jeigu NLS pasikartoja, gydykite pagal šios lentelės rekomendacijas. Tarp dviejų iš eilės dozių išlaikykite bent 2 dienų tarpą iki 1 ciklo pabaigos.
Neutropenija	Absoliutus neutrofilų skaičius mažesnis nei $0,5 \times 10^9/l$	Gydymą Ordspono sustabdyti, kol absoliutus neutrofilų skaičius bus $0,5 \times 10^9/l$ arba didesnis. ^a
Trombocitopenija	Trombocitų skaičius mažesnis nei $50 \times 10^9/l$	Gydymą Ordspono sustabdyti, kol trombocitų skaičius bus $50 \times 10^9/l$ arba didesnis. ^a
Kitos nepageidaujamos reakcijos	Kita 3 laipsnio nepageidaujama reakcija	Gydymą Ordspono sustabdyti, kol reakcija visai išnyks, sumažės iki 1 laipsnio arba pradinės reikšmės, tada tęsti dozavimą. ^a
	Kita 4 laipsnio nepageidaujama reakcija	Gydymą nutraukti visam laikui. Pacientams, kuriems atsiranda laikinų 4 laipsnio laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčių, galima atnaujinti gydymą ^a , kai reakcija sumažėja iki 1 laipsnio arba pradinės reikšmės.
Nepageidaujamų reakcijų laipsniai buvo nustatomi pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos (angl. NCI-CTCAE) kriterijų 4.03 versiją tyrime 1333 ir 5.0 versiją tyrime 1625. ^a Jei dozės skyrimas atidėtas, gydymo Ordspono atnaujinimo rekomendacijos po dozės atidėjimo pateiktos 3 lentelėje. ^b Prieš priimant sprendimą sustabdyti Ordspono skyrimą reikia apsvarstyti toksinio poveikio nervų sistemai tipą.		

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Ordspono nebuvo tirtas su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (apibrėžiamas kaip bendrojo bilirubino kiekis, daugiau nei 3–10 kartus didesnis už VNR, ir bet koks AST aktyvumas). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Ordspono saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Ordspono yra skirtas leisti į veną tik praskiedus.

- Pirmajame cikle Ordspono sulašinamas infuzijos būdu per 4 valandas. Jei 2 ciklo 1 dieną Ordspono toleruojamas, visų paskesnių dozių infuzijos trukmę galima sutrumpinti iki 1 valandos. Žr. 2 lentelę.
- Ordspono leidžiamas infuzijos į veną būdu per specialią infuzinę sistemą.
- Ordspono negalima į veną sušvirkšti staiga arba boliuso būdu.
- Apie premedikaciją ir postmedikaciją žr. 1 lentelėje.
- Apie netoleruojamas dozes žr. 4, 5 ir 6 lentelėse, kur pateikiamos gydymo rekomendacijos.

Ordspono reikia skiesti naudojant aseptinį metodą.

Ordspono skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Suderinamos vamzdelio medžiagos taip pat aprašytos 6.6 skyriuje. Rekomenduojama naudoti 0,2 mikrono arba 5 mikronų polietersulfono (PES) filtrą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį. Jei albumino (žmogaus) tirpalas naudojamas tais atvejais, kaip siūloma 6.6 skyriuje, reikia aiškiai užrašyti pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų užtikrintas visiškas atsekamumas.

Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS) ir su infuzija susijusios reakcijos (ISR)

Ordspono gali sukelti citokinių išsiskyrimo sindromą (CIS), kuris gali būti sunkus arba pavojingas gyvybei (žr. 4.8 skyrių).

Tarp klinikinių CIS požymių ir simptomų buvo, be kita ko, karščiavimas, hipotenzija, hipoksija, tachikardija, šaltkrėtis, dusulys ir galvos skausmas. CIS reiškiniai įvyko daugiausia 1 ciklo metu. Pacientams, patyrusiems CIS, buvo pastebėtas laikinas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas. CIS stebėjimo ir valdymo rekomendacijos pateiktos 4.2 ir 4.8 skyriuose.

Reikia pradėti gydymą pagal dozės didinimo grafiką, skirti premedikaciją CIS rizikai sumažinti ir atitinkamai stebėti pacientus dėl galimo CIS pavartojus Ordspono. Siekiant sumažinti CIS riziką, buvo nustatytas dozės didinimo grafikas ir premedikacija, kurių reikia laikytis (žr. 4.2 skyrių).

CIS stebėjimas ir valdymas

Pacientai turi būti stebimi dėl CIS požymių ir simptomų Ordspono vartojimo metu ir po to, kad būtų galima nedelsiant gydyti ir po kiekvienos Ordspono dozės didinimo režimo dozės suleidimo ir po pirmosios visos dozės suleidimo jie mažiausiai 24 valandas turi būti arti kvalifikuotos sveikatos priežiūros įstaigos. Atsiradus pirmiesiems CIS požymiams, reikia nedelsiant įvertinti, ar pacientus reikia hospitalizuoti, gydyti vadovaujantis 4 lentelėje pateiktomis rekomendacijomis ir skirti palaikomąjį gydymą; atsižvelgiant į sunkumo laipsnį, reikia sustabdyti arba visam laikui nutraukti Ordspono vartojimą. Pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei bet kuriuo metu atsirastų CIS požymių ar simptomų.

Pacientus, kuriems pasireiškia CIS (arba kitos nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių sutrinka sąmonė), reikia įvertinti ir jiems patarti nevairuoti ir nedirbti su sunkiais ar potencialiai pavojingais mechanizmais, kol reiškinys praeis (žr. 4.7 skyrių).

Kai kurios su infuzija susijusių reakcijų (ISR) apraiškos gali būti kliniškai neatskiriamos nuo CIS apraiškų. Jei tai ISR, sustabdykite gydymą, sulėtinkite infuzijos greitį arba visam laikui nutraukite Ordspono vartojimą, atsižvelgdami į reakcijos sunkumą (žr. 4.2 skyrių).

Sunkios infekcijos

Ordspono gali sukelti sunkias arba mirtinas infekcijas (žr. 4.8 skyrių).

Sunkių infekcijų stebėjimas ir gydymas

Prieš gydymą Ordspono ir jo metu pacientai turi būti stebimi dėl galimų bakterinių, grybelinių ir naujų arba atsinaujinusių virusinių infekcijų atsiradimo ir tinkamai gydomi. Ordspono negalima vartoti esant aktyviai infekcijai. Svarstant Ordspono skyrimą pacientams, kuriems yra buvę recidyvuojančių ar lėtinių infekcijų, būtinos atsargumo priemonės. Jei reikia, skirkite profilaktinių antimikrobinių vaistinių preparatų.

Visiems pacientams rekomenduojamas profilaktinis gydymas nuo *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos (PJP). Profilaktinis gydymas rekomenduojamas pacientams, kuriems yra buvę pūslelinės virusų sukeltų infekcijų ir citomegalovirusinių (CMV) infekcijų. Antivirusinis gydymas rekomenduojamas pacientams, kurių hepatito B paviršiaus antigeno, hepatito B branduolio antikūnų tyrimų rezultatai teigiami ir (arba) išmatuojama viremija. Pagal gaires reikia apsvarstyti poreikį skirti į veną vartojamo imunoglobulino (IVIG).

Gydymo Ordspono metu buvo pranešta apie febrilinę neutropeniją. Pasireiškus febrilinei neutropenijai, pacientai turi būti įvertinti dėl infekcijos ir gydomi skiriant antibiotikų, skysčių ir kitą palaikomąjį gydymą pagal vietos rekomendacijas.

Atsižvelgdami į sunkumą, sustabdykite gydymą Ordspono arba apsvarstykite poreikį visam laikui nutraukti Ordspono vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis nervų sistemai

Po gydymo Ordspono pasireiškė toksinis poveikis nervų sistemai, pavyzdžiui, su imunitiniais efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (ICANS), afazija ir encefalopatija, kurie gali būti sunkūs.

Toksinio poveikio nervų sistemai stebėjimas ir valdymas

Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia toksinio poveikio nervų sistemai požymių ir simptomų, juos vertinti ir teikti palaikomąją priežiūrą; atsižvelgiant į sunkumą, sustabdyti arba visiškai nutraukti Ordspono skyrimą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams reikia patarti kreiptis į gydytoją, jei atsiranda toksinio poveikio nervų sistemai požymių ar simptomų.

Naviko lizės sindromas (NLS)

Gauta pranešimų apie NLS pacientams, vartojantiems odronekstamabo (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kurių navikas iki gydymo buvo labai išvešėjęs, sparčiai proliferuojantis arba kurių inkstų funkcija sutrikusi, kyla didesnė naviko lizės sindromo rizika. Prieš skiriant odronekstamabo pacientams, kuriems yra padidėjusi NLS rizika, jiems būtina skirti pakankamai skysčių ir profilaktiškai skirti antihiperurikeminių vaistinių preparatų (pvz., alopurinolio arba rasburikazės).

NLS stebėjimas ir valdymas

Pacientai turėtų būti stebimi dėl NLS požymių ir simptomų, įskaitant kraujo biocheminius rodiklius, o bet kokie nukrypimai turi būti nedelsiant šalinami.

Pneumonitas / intersticinė plaučių liga (IPL)

Odronekstamabą vartojantiems pacientams fiksuota pavojingo gyvybei arba mirtino pneumonito / IPL atvejų ir į tai turi būti atsižvelgta esant kvėpavimo simptomų be jokio priežastinio sukėlėjo.

Paciento kortelė

Paciento kortelėje aprašomi bendri CIS ir toksinio poveikio nervų sistemai, įskaitant ICANS, požymiai ir simptomai ir pateikiami nurodymai, kada pacientas turi nedelsdamas kreiptis į gydytoją. Vaistinių preparatų paskyręs gydytojas turi aptarti gydymo Ordspono riziką su pacientu. Pacientams turi būti pateikta paciento kortelė, nurodyta ją visada nešioti ir parodyti visiems sveikatos priežiūros paslaugų teikėjams.

Imunizacija

Gydant Ordspono negalima tuo pačiu metu skirti gyvųjų ir (arba) gyvųjų susilpnintų vakcinų. Tyrimų su pacientais, kurie neseniai buvo paskiepyti gyvosiomis vakcinomis, neatlikta.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Pradėjus gydymą Ordspono, laikinai padaugėja citokinų. Didžiausia rizika kyla 1 ciklo metu pacientams, kurie kartu vartoja CYP450 substratų, ypač siauro terapinio indekso (pvz., varfarino, ciklosporino arba teofilino). Pradėjus gydymą Ordspono pacientams, gydomiems siauro terapinio indekso CYP450 substratais, reikia apsvarstyti terapinio stebėjimo tikslingumą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Ordspono metu ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės dozės.

Nėštumas

Duomenų apie Ordspono vartojimą nėštumo metu nėra. Su odronekstamabu nebuvo atlikta jokių toksinio poveikio reprodukcijai ar vystymuisi tyrimų su gyvūnais. Žinoma, kad žmogaus imunoglobulinas G (IgG) praeina per placenta, todėl odronekstamabas gali būti perduodamas iš motinos besivystančiam vaisiui. Remiantis jo veikimo mechanizmu, odronekstamabas gali pakenkti vaisiui, įskaitant B ląstelių limfocitopeniją, kai jis skiriamas nėščiai moteriai (žr. 5.1 skyrių). Ordspono nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar odronekstamabas išsiskiria į motinos pieną, ir koks yra jo poveikis žindomam kūdikiui ar pieno gamybai. Žinoma, kad IgG antikūnų patenka į motinos pieną. Gydant Ordspono ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės dozės reikia patarti moterims nemaitinti krūtimi dėl galimos sunkių nepageidaujamų reakcijų rizikos žindomam vaikui.

Vaisingumas

Nėra jokių duomenų apie odronekstamabo poveikį žmogaus vaisingumui. Tyrimai su gyvūnais neparodė kenksmingo poveikio vyriškiems ar moteriškiems reprodukciniams organams ar vaisingumo rodikliams (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ordspono gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientus, kuriems pasireiškia CIS (arba kitos nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių sutrinka sąmonė), reikia įvertinti ir jiems patarti nevairuoti ir nedarbiuoti su sunkiais ar potencialiai pavojingais mechanizmais, kol reikšminys praeis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo citokinų išsiskyrimo sindromas (54 %), neutropenija (41 %), pireksija (39 %), anemija (38 %), trombocitopenija (27 %), viduriavimas (24 %) ir COVID-19 (22 %).

Dažniausios pavojingos (NCI CTCAE ≥ 3 laipsnio) nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (34 %), anemija (19 %), trombocitopenija (13 %), limfopenija (12 %), pneumonija (10 %), leukopenija (9 %), COVID-19 (8 %), hipokalemija (6 %) ir hiperglikemija (5 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo citokinų išsiskyrimo sindromas (14 %), pneumonija (9 %), COVID-19 (9 %) ir pireksija (6 %).

Ordspono infuzijos nutraukimo dėl nepageidaujamos reakcijos dažnis buvo 16 %.

Gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 14 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas, buvo COVID-19 (2,4 %), pneumonija (1,3 %) ir encefalopatija (0,8 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Jei nenurodyta kitaip, nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas visų priešasčių nepageidaujamų reiškinių dažniu, nustatytu apibendrintoje 372 pacientų, kurie vartojo vien tik odronekstamabo dviejų atvirųjų daugiacentrinių tyrimų (tyrimas 1333 ir tyrimas 1625) metu, įskaitant 153 pacientus, sergančius r/r FL, ir 219 pacientų, sergančių r/r DDBLL, saugumo populiacijoje. Odronekstamabo ekspozicijos mediana buvo 20,4 savaitės (ribos nuo 0,4 iki 195,7 savaitės) (žr. 5.1 skyrių).

Kūrimo metu buvo naudojami du skirtingi dozės didinimo režimai. Dozės didinimo režimas buvo pakeistas siekiant sumažinti CIS riziką po to, kai buvo įtraukti 175 pacientai (74 sergantys r/r FL ir 101 sergantis r/r DDBLL). CIS ir ISR duomenys pateikiami 197 pacientams (79 pacientams, sergantiems r/r FL, ir 118 pacientų, sergančių r/r DDBLL), kuriems buvo taikomas rekomenduojamas dozės didinimo režimas.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau 7 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klasę (SOC) ir dažnio kategorijas. Dažnių kategorijos apibrėžiamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnio tvarka pagal organų sistemų klasę ir pasirinktiną terminą.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, gydomiems Ordspono

Pasirinktinai organų sistemų klasės terminas	Visų laipsnių	3 arba 4 laipsnio
Infekcijos ir infestacijos		
COVID-19 infekcija ^a	Labai dažnas	Dažnas
Pneumonija ^b	Labai dažnas	Labai dažnas

Pasirinktinai organų sistemų klasės terminas	Visų laipsnių	3 arba 4 laipsnio
Citomegalovirusinė infekcija ^c	Labai dažnas	Dažnas
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ^d	Labai dažnas	Nedažnas
Šlapimo takų infekcija	Labai dažnas	Dažnas
Pūslelinės virusų sukelta infekcija ^e	Labai dažnas	Dažnas
Kvėpavimo takų infekcija ^f	Dažnas	Dažnas
Grybelinė infekcija ^g	Dažnas	Nedažnas
Sinusitas	Dažnas	Nedažnas
Sepsis ^h	Dažnas	Dažnas
Bakteremija	Dažnas	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Anemija	Labai dažnas	Labai dažnas
Neutropenija	Labai dažnas	Labai dažnas
Trombocitopenija	Labai dažnas	Labai dažnas
Leukopenija	Labai dažnas	Dažnas
Limfopenija	Labai dažnas	Labai dažnas
Febrilinė neutropenija	Dažnas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai		
Citokinų išsiskyrimo sindromas ⁱ	Labai dažnas	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Hipokalemija	Labai dažnas	Dažnas
Sumažėjęs apetitas	Labai dažnas	Nedažnas
Hiperglikemija	Labai dažnas	Dažnas
Hiponatremija	Labai dažnas	Dažnas
Hipofosfatemija	Labai dažnas	Dažnas
Hipomagnezemia	Dažnas	Nepranešta
Hipoalbuminemia	Dažnas	Nedažnas
Naviko lizės sindromas	Nedažnas	Nedažnas
Psichikos sutrikimai		
Nemiga	Labai dažnas	Nedažnas
Psichikos būsenos pokyčiai ^j	Dažnas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos skausmas	Labai dažnas	Nedažnas
Periferinė neuropatija	Dažnas	Nedažnas
Afazija ^k	Nedažnas	Nedažnas
Neurotoksiškumas	Nedažnas	Nedažnas
Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas ^l	Nedažnas	Nepranešta
Širdies sutrikimai		

Pasirinktinai organų sistemų klasės terminas	Visų laipsnių	3 arba 4 laipsnio
Tachikardija	Dažnas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai		
Hipotenzija	Labai dažnas	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Kosulys	Labai dažnas	Nepranešta
Dusulys	Labai dažnas	Nedažnas
Intersticinė plaučių liga	Dažnas	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Viduriavimas	Labai dažnas	Dažnas
Pykinimas	Labai dažnas	Nedažnas
Pilvo skausmas ^m	Labai dažnas	Dažnas
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	Nepranešta
Vėmimas	Labai dažnas	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Išbėrimas ⁿ	Labai dažnas	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Raumenų ir kaulų skausmas	Labai dažnas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Pireksija	Labai dažnas	Dažnas
Nuovargis ^o	Labai dažnas	Dažnas
Edema ^p	Labai dažnas	Dažnas
Tyrimai		
Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas	Labai dažnas	Dažnas
Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas	Labai dažnas	Dažnas
Padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas	Dažnas	Dažnas
Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje	Dažnas	Dažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		
Su infuzija susijusi reakcija ⁱ	Labai dažnas	Dažnas
Nepageidaujamų reakcijų laipsniai buvo nustatomi pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos (angl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, NCI-CTCAE) kriterijų 4.03 versiją tyrime 1333 ir 5.0 versiją tyrime 1625. CIS buvo įvertintas pagal Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (angl. <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>, ASTCT) sutartinius kriterijus (Lee et al., 2019). ^a Apima COVID-19 ir COVID-19 pneumoniją. ^b Apima bakterinę, grybelinę ir virusinę pneumoniją, įskaitant CMV ir PJP. ^c Apima CMV infekcijas, reaktyvacijas ir viremiją. ^d Apima nazofaringitą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją ir virusinę viršutinių kvėpavimo takų infekciją.		

Pasirinktinai organų sistemų klasės terminas	Visų laipsnių	3 arba 4 laipsnio
e	Apima pūslelinės virusų sukeltą infekciją ir juostinę pūslelinę.	
f	Apima bakterines ir virusines infekcijas.	
g	Apima sisteminės, gleivinių ir odos grybelines infekcijas.	
h	Apima bakterinį sepsį, pseudomoninį sepsį, sepsį ir sepsinį šoką.	
i	CIS ir ISR reiškiniai buvo fiksuojami tyrėjo nuožiūra, o rekomendacijos grindžiamos atsiradimo laiku nuo infuzijos pradžios. Duomenys apie šiuos reiškinius pateikti pacientams, gydomiems laikantis rekomenduojamo dozės didinimo režimo (N = 197).	
j	Apima psichinės būklės pokyčius, kognityvinį sutrikimą, encefalopatiją, mieguistumą, sumišimo būseną, dėmesio sutrikimus ir dezorientaciją.	
k	Apima afaziją ir dizartriją.	
l	Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusios encefalopatijos (angl. <i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy</i> , ICE) vertinimas nebuvo sistemingai atliekamas.	
m	Apima pilvo išsitempimą, nemalonų pojūtį pilve, pilvo skausmą, apatinės ir viršutinės pilvo dalies skausmą.	
n	Apima dermatitą, eritemą, makulopapulinį išbėrimą, niežtinį išbėrimą ir toksinį odos išbėrimą.	
o	Apima asteniją, nuovargį, negalavimą ir letargiją.	
p	Apima lokalizuotą edemą, generalizuotą edemą ir plaučių edemą.	

Attrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)

Pacientams, sergantiems r/r FL, gydytiems taikant rekomenduojamą dozės didinimo režimą, CIS dažnis buvo 58 %, įskaitant 1 laipsnio CIS (47 %), 2 laipsnio CIS (10 %) ir 3 laipsnio CIS (1,3 %). Pasikartojantis CIS pasireiškė 32 % pacientų, sergančių r/r FL. Pacientams, sergantiems r/r DDBLL, gydytiems taikant rekomenduojamą dozės didinimo režimą, CIS dažnis buvo 52 %, įskaitant 1 laipsnio CIS (35 %), 2 laipsnio CIS (16 %) ir 3 laipsnio CIS (0,8 %). Pasikartojantis CIS pasireiškė 20 % pacientų, sergančių r/r DDBLL.

Tarp pacientų, sergančių r/r FL arba r/r DDBLL (kartu), kuriems taikytas rekomenduojamas dozės didinimo režimas, 24 % patyrė CIS po 1 ciklo 1 dienos arba 2 dienos, 29 % patyrė CIS po 1 ciklo 8 arba 9 dienos ir 26 % patyrė CIS po 1 ciklo 15 arba 16 dienos. Nuo 2 ciklo CIS patyrė 22 % pacientų. Nuo 3 ciklo CIS patyrė 4,6 % pacientų. Toliau vartojant Ordspono, CIS dažnis ir sunkumas sumažėjo.

Tarp pacientų, kuriems pasireiškė CIS, 96 % patyrė pradinį CIS reiškinį dozės didinimo metu arba skiriant pirmąją 80 mg dozę r/r FL atveju arba 160 mg dozę r/r DDBLL atveju; 3,7 % patyrė pirmąjį CIS reiškinį po antrosios 80 mg dozės r/r FL atveju arba 160 mg dozės r/r DDBLL atveju.

Jungtinėje pacientų, gydytų pagal rekomenduojamą dozės didinimo režimą, grupėje visų dozių atveju laiko nuo infuzijos pabaigos iki CIS pasireiškimo mediana buvo 19,8 valandos (ribos nuo -3,4 valandos iki 9 dienų). Laiko nuo infuzijos pabaigos iki CIS pasireiškimo mediana 1 ciklo 1 dieną arba 2 dieną buvo 6 valandos (ribos nuo -2,4 valandos iki 4 dienų), 1 ciklo 8 dienos arba 9 dienos – 22 valandos (ribos nuo 3,7 valandos iki 5 dienų), o 1 ciklo 15 dieną arba 16 dieną – 22 valandos (ribos nuo -3,4 valandos iki 9 dienų). 6,5 % pacientų, kuriems pasireiškė CIS, kartu buvo nustatytas ir praeinantis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (ALT arba AST >3 kartus viršijo VNR). Vienam pacientui (0,5 %) dėl CIS buvo nutrauktas gydymas.

99 % CIS atvejų praėjo, o CIS trukmės mediana buvo 2 dienos (ribos nuo 1 iki 10 dienų).

Gydant CIS, 24 % pacientų, kuriems buvo taikomas rekomenduojamas dozės didinimo režimas, skirta tocilizumabo, 26 % – kortikosteroidų ir 13 % – ir tocilizumabo, ir kortikosteroidų.

Ligoninėje dėl CIS gydyta 14 % pacientų, kuriems buvo taikomas rekomenduojamas dozės didinimo režimas, gydymo ligoninėje trukmės mediana buvo 2,0 dienos (intervalas nuo 1,0 iki 9,0 dienų).

Sunkios infekcijos

Iš 153 pacientų, sergančių r/r FL, kurie vartojo Ordspono, sunkios infekcijos pasireiškė 44 %, 3 laipsnio infekcijos – 27 %, o 4 laipsnio infekcijos – 2,6 % pacientų. Infekcijos, kurios baigėsi mirtimi per 90 dienų nuo paskutinės dozės, pasireiškė 8 % (13/153) pacientų, o iš šių infekcijų 62 % (8/13) buvo dėl COVID-19 infekcijos. Dažniausios 3 ar didesnio laipsnio sunkios infekcijos buvo COVID-19 (9 %), pneumonija (8 %), COVID-19 pneumonija (7 %), citomegalovirusinė infekcija (3,3 %), šlapimo takų infekcija (2,6 %), sepsis (2,6 %) ir citomegalovirusinės infekcijos reaktyvacija (2,0 %).

Iš 219 pacientų, sergančių r/r DDBLL, kurie vartojo Ordspono, sunkios infekcijos pasireiškė 33 %, 3 laipsnio infekcijos – 20 %, o 4 laipsnio infekcijos – 0,9 % pacientų. Infekcijos, kurios baigėsi mirtimi per 90 dienų nuo paskutinės dozės, pasireiškė 9 % (19/219) pacientų, o iš šių infekcijų 42 % (8/19) buvo dėl COVID-19 infekcijos. Dažniausios 3 ar didesnio laipsnio sunkios infekcijos buvo pneumonija (10 %), COVID-19 (6 %), *Pneumocystis jirovecii* pneumonija (3,7 %), sepsis (3,2 %) ir COVID-19 pneumonija (2,7 %).

Toksinis poveikis nervų sistemai

Iš 372 pacientų, sergančių r/r FL arba r/r DDBLL ir vartojusių ORDSPONO, dažniausias bet kokio laipsnio toksinis poveikis nervų sistemai buvo galvos skausmas (13 %), svaigulys (8 %), nerimas (4,3 %) ir sumišimo būseną (3,5 %) bei encefalopatiją (3 %). 3 arba 4 laipsnio neurologinės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 7 % pacientų. ICANS reiškinys (2 laipsnio) pasireiškė vienam pacientui (0,3 %).

Naviko lizės sindromas

Iš 372 pacientų, sergančių r/r FL arba r/r DDBLL ir vartojusių ORDSPONO, NLS pasireiškė 0,5 % pacientų (N = 2); abu reiškiniai buvo 3 laipsnio. Šių reiškinų atveju NLS pasireiškė 2 ir 7 dienomis, ir abu jie išnyko per 2 dienas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešta apie perdozavimo atvejus, kai Ordspono vartojantiems pacientams buvo skirta daugiau kaip dvigubai didesnė nei rekomenduojama dozė. Kai kuriems iš šių pacientų pasireiškė simptomai, atitinkantys žinomą Ordspono riziką (žr. 4.8 skyrių). Perdozavus pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir taikyti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai; kiti monokloniniai antikūnai bei antikūnų ir vaistų konjugatai, ATC kodas – dar nepriskirtas.

Veikimo mechanizmas

Odronekstamabas yra humanizuotas IgG4 bispecifinis antikūnas, kuris jungiasi prie CD20 – B ląstelių paviršiaus antigeno, esančio ant normalių ir piktybinių B ląstelių, ir CD3 – T ląstelių antigeno, susijusio su T ląstelių receptorių kompleksu. Vienu metu veikiant abiem odronekstamabo atšakoms, susidaro sinapsė tarp T ląstelės ir CD20 ekspresuojančios ląstelės, todėl T ląstelės suaktyvėja ir susidaro polikloninis citotoksinis T ląstelių atsakas, lemiantis nukreiptą taikinių ląstelių, įskaitant piktybines B ląsteles, lizę.

Farmakodinaminis poveikis

Cirkuliuojančių B ląstelių skaičius

Suleidus rekomenduojamas odronekstamabo dozes, cirkuliuojančių B ląstelių mediana iki 4 savaitės (2 ciklo 1 dieną, po pirmosios 80 mg dozės r/r FL atveju arba 160 mg dozės r/r DDBLL atveju) sumažėjo iki neaptinkamo kiekio (<1 ląstelė/mikrolitre) pacientams, kurie turėjo aptinkamų B ląstelių pradinio įvertinimo metu. B ląstelių sumažėjimas išliko tol, kol pacientai buvo gydomi.

Citokinų koncentracija

Buvo matuojama citokinų (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α ir IFN- γ) koncentracija serume. Trumpalaikis cirkuliuojančių citokinų koncentracijos padidėjimas pastebėtas vartojant 0,2 mg ir didesnes dozes. Suvartojus odronekstamabą pagal rekomenduojamą dozės didinimo režimą, didžiausias sisteminės citokinų koncentracijos padidėjimas buvo pastebėtas per 24 valandas po kiekvienos 1 ciklo intraveninės infuzijos, paprastai per pirmąsias dvi savaites. Padidėjusi citokinų koncentracija paprastai grįžo į pradinį lygį prieš kitą infuziją per dozės didinimo laikotarpį (1 ciklas). Po vėlesnių dozių buvo stebimas ribotas citokinų išsiskyrimas.

Imunogeniškumas

Tyrimų 1625 ir 1333 metu 1,5 % (6/400) pacientų buvo nustatyta antikūnų prieš odronekstamabą (antikūnai prieš vaistą, APV). Neutralizuojančių antikūnų neužfiksuota. APV įtakos farmakokinetikai ar saugumui stebėta nebuvo, tačiau duomenų vis dar yra nedaug.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Recidyvavusi arba refrakterinė folikulinė limfoma (r/r FL)

Ordspono veiksmingumas buvo įvertintas 128 pacientams, sergantiems r/r FL (pagal PSO 2017 m. klasifikaciją) atvirajame daugiacentriame nerandomizuotame kelių kohortų tyrime 1625. Tyrime dalyvavo suaugę pacientai, sergantys histologiškai patvirtinta 1–3a laipsnio folikuline limfoma, kurių liga atsinaujino arba tapo atspari bent po 2 ankstesnių sisteminio gydymo eilių, įskaitant anti-CD20 antikūnus ir alkilinantį vaistinių preparatą. Tyrime dalyvavo pacientai, kurių kaulų čiulpių ir organų funkcija buvo pakankama. Pacientai, kuriems buvo pažeista centrinė nervų sistema (CNS) arba prieš tai atlikta alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija, į tyrimą nebuvo įtraukti.

Po dozės didinimo 1 ciklo metu pacientams buvo skiriama Ordspono 80 mg kas savaitę iki 4 ciklo pabaigos, vėliau – 160 mg kas 2 savaites iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Pacientai, kuriems 9 mėnesius išsilaikė visiškas atsakas (VA), perėjo nuo palaikomosios 160 mg dozės kas 2 savaites iki 160 mg kas 4 savaites.

Tyrimo 1625 dalyvavusių 128 pacientų, sergančių r/r FL, amžiaus mediana buvo 61 metai (ribos nuo 22 iki 84), 38 % buvo 65 metų ar vyresni, 53 % buvo vyrai, 62 % buvo baltaodžiai, 27 % buvo azijiečiai, 51 % funkcinės būklės pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*, ECOG PS) balas buvo 0, o 48 % – ECOG PS 1. Ankstesnių terapijų skaičiaus mediana buvo 3 (ribos nuo 2 iki 13), 72 % pacientų sirgo liga, kuri buvo atspari paskutiniajai gydymo eilei, 74 % – buvo atspari paskutinės gydymo eilės anti-CD20

antikūnams, o 42 % – buvo dvigubai atspari (anti-CD20 antikūnams ir alkilinantiesiems vaistiniams preparatams) bet kurioje gydymo eilėje. Keturiolika procentų pacientų anksčiau vartojo PI3K inhibitorių, 13 % anksčiau vartojo lenalidomidą kartu su rituksimabu, 26 % – folikulinės limfomos tarptautinio prognostinio indekso (angl. Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI) balas buvo 2 (tarpinis), o 58 % FLIPI balas buvo nuo 3 iki 5 (didelis), 14 % sirgo didelių gabaritų liga, 49 % liga progresavo per 24 mėnesius (LP24), o 30 % buvo anksčiau atlikta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (angl. hematopoietic stem cell transplant, HSCT).

Veiksmingumas buvo nustatytas pagal pirminį veiksmingumo rodiklį – objektyvaus atsako dažnį (OAD) ir antrinį rodiklį – atsako trukmę (AT), kuriuos įvertino nepriklausomas centrinis peržiūros (NCP) komitetas pagal 2014 m. Lugano kriterijus (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems r/r FL, tyrime 1625

Veiksmingumo vertinamosios baigtys	Ordspono (N = 128)
Objektyvaus atsako dažnis (OAD), % (n) (95 % PI)	80 % (103) (73, 87)
Visiško atsako (VA) dažnis, % (n) (95 % PI)	73 % (94) (65, 81)
Dalinio atsako (DA) dažnis, % (n) (95 % PI)	7 % (9) (3,3, 13)
Atsako trukmė (AT)^a	N = 103
Pacientai, patyrę įvykį, % (n)	42 % (43)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	23 (18, NĮ)
Visiško atsako trukmė (VAT)^b	N = 94
Pacientai, patyrę įvykį, % (n)	38 % (36)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	25 (20, NĮ)
PI – pasikliautinumo intervalas; K-M – Kaplan-Meier; NĮ – neįmanoma įvertinti. ^a AT apibrėžiama kaip laikas nuo dokumentuoto DA arba VA atsiradimo pradžios iki tol, kol pacientas patiria įvykį (dokumentuotą ligos progresavimą arba mirtį dėl bet kokios priežasties, atsižvelgiant į tai, kas įvyksta anksčiau). ^b VAT apibrėžiama kaip laikas nuo dokumentuoto VA atsiradimo pradžios iki tol, kol pacientas patiria įvykį (dokumentuotą ligos progresavimą arba mirtį dėl bet kokios priežasties, atsižvelgiant į tai, kas įvyksta anksčiau).	

Pirmasis atsako įvertinimas buvo atliktas po 12 savaičių. Laiko iki pirmojo atsako mediana buvo 2,7 mėnesio (ribos nuo 1,8 iki 7,9 mėnesio), o laiko iki pirmojo visišką atsako mediana – 2,7 mėnesio (ribos nuo 2,3 iki 7,9 mėnesio).

AT tolesnio stebėjimo mediana buvo 17,6 mėnesio (95 % PI: 14,8; 29 mėnesiai).

Recidyvavusi arba refrakterinė difuzinė didelių B ląstelių limfoma (r/r DDBLL)

Ordspono veiksmingumas buvo įvertintas 187 pacientams, sergantiems r/r DDBLL (pagal PSO 2017 m. klasifikaciją) dviejuose atviruosiuose daugiacentriuose nerandomizuotuose kelių kohortų tyrimuose: tyrime 1625 (n = 127) ir tyrime 1333 (n = 60). Abiejuose tyrimuose dalyvavo r/r DDBLL sergantys suaugę pacientai po mažiausiai 2 ankstesnių sisteminės terapijos, įskaitant anti-CD20 antikūnais ir alkilinančiu vaistiniu preparatu, eilių. Tyrime 1333 dalyvavo pacientai, kurių liga progresavo po gydymo CAR-T. Abiejuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kurių kaulų čiulpų ir organų funkcija buvo pakankama. Į abu tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo pažeista centrinė nervų sistema (CNS) arba prieš tai atlikta alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija.

Po dozės didinimo 1 ciklo metu pacientams buvo skiriama Ordspono 160 mg kas savaitę iki 4 ciklo pabaigos, vėliau – 320 mg kas 2 savaites iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Pacientai, kuriems 9 mėnesius išsilaikė VA, perėjo nuo 320 mg dozės kas 2 savaites iki 320 mg kas 4 savaites.

Tyrimas 1625: sergantieji r/r DDBLL, kuriems netaikytas gydymas CAR-T

Tyrimė 1625 dalyvavusių 127 pacientų, sergančių r/r DDBLL, amžiaus mediana buvo 67 metai (ribos nuo 24 iki 88), 57 % buvo 65 metų ar vyresni, 60 % buvo vyrai, 48 % buvo baltaodžiai, 42 % buvo azijiečiai, 32 % ECOG PS balas buvo 0, o 68 % – ECOG PS 1. Ankstesnių terapijų skaičiaus mediana buvo 2 (ribos nuo 2 iki 8). 76 % pacientų diagnozė buvo naujai diagnozuota DDBLL, 19 % pacientų DDBLL transformavosi iš indolentinės limfomos, 6 % patyrė Richterio sindromą. Iš šių pacientų 87 % sirgo paskutinės eilės terapijai atsparia liga, 55 % sirgo pirmine refrakterine liga, 91 % sirgo nepatikslinkta DDBLL, 9 % sirgo mažai diferencijuota B ląstelių limfoma su dviem arba trimis genų persitvarkymais (MYC su BLL2 ir (arba) BLL6 persitvarkymais), 56 % pacientų tarptautinis prognozės indeksas (angl. International Prognostic Index, IPI) buvo nuo 3 (aukštas vidutinis) iki 5 (aukštas), 44 % sirgo aktyvuotų į B panašių limfocitų (ABC) DDBLL / ne germinacinio centro į B panašių limfocitų (ne GCB) DDBLL, 78 % sirgo anti-CD20 antikūnams atsparia liga ankstesnėje gydymo eilėje, 65 % sirgo dvigubai atsparia (anti-CD20 antikūnams ir alkilinantiesiems preparatams) liga bet kurioje gydymo eilėje, o 17 % anksčiau buvo atlikta HSCT.

Veiksmingumas buvo nustatytas pagal pirminį veiksmingumo rodiklį – objektyvaus atsako dažnį (OAD) ir antrinį rodiklį – atsako trukmę (AT), kuriuos įvertino nepriklausomas centrinis peržiūros (NCP) komitetas pagal 2014 m. Lugano kriterijus (žr. 9 lentelę).

9 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems r/r DDBLL, tyrimė 1625

Veiksmingumo vertinamosios baigtys	Ordspono (N = 127)
Objektyvaus atsako dažnis (OAD), % (n) (95 % PI)	52 % (66) (43, 61)
Visiško atsako (VA) dažnis, % (n) (95 % PI)	31 % (40) (24, 40)
Dalinio atsako (DA) dažnis, % (n) (95 % PI)	20 % (26) (14, 29)
Atsako trukmė (AT)^a	N = 66
Pacientai, patyrę įvykį, % (n)	61 % (40)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	11 (5, 25)
Visiško atsako trukmė (VAT)^b	N = 40
Pacientai, patyrę įvykį, % (n)	50 % (20)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	18 (10, NĮ)
PI – pasikliautinumo intervalas; K-M – Kaplan-Meier; NĮ – neįmanoma įvertinti. ^a AT apibrėžiama kaip laikas nuo dokumentuoto DA arba VA atsiradimo pradžios iki tol, kol pacientas patiria įvykį (dokumentuotą ligos progresavimą arba mirtį dėl bet kokios priežasties, atsižvelgiant į tai, kas įvyksta anksčiau). ^b VAT apibrėžiama kaip laikas nuo dokumentuoto VA atsiradimo pradžios iki tol, kol pacientas patiria įvykį (dokumentuotą ligos progresavimą arba mirtį dėl bet kokios priežasties, atsižvelgiant į tai, kas įvyksta anksčiau).	

Pirmasis atsako įvertinimas buvo atliktas po 12 savaičių. Laiko iki pirmojo atsako mediana buvo 2,6 mėnesio (ribos nuo 0,8 iki 6,4 mėnesio), o laiko iki pirmojo visiško atsako mediana – 2,6 mėnesio (ribos nuo 1,4 iki 8,1 mėnesio).

AT tolesnio stebėjimo mediana buvo 30 mėnesių (95 % PI: 14,7; 32,2 mėnesio).

Tyrimas 1333: r/r DDBLL po gydymo CAR-T

Tyrimė 1333 60 r/r DDBLL sergančių pacientų, kurių liga recidyvavo ar buvo atspari gydymui CAR-T, amžiaus mediana buvo 63 metai (ribos nuo 27 iki 82), 45 % buvo 65 metų ar vyresni, 65 % buvo vyrai, 77 % buvo baltaodžiai, 3,3 % buvo juodaodžiai, 8 % – azijiečiai, 23 % ECOG PS balas buvo 0, o 77 % – ECOG PS 1. Sisteminių ankstesnių gydymo eilių skaičiaus mediana buvo 3 (ribos nuo 2 iki 9), o 72 % sirgo atsparia CAR-T liga bet kurioje gydymo eilėje.

Veiksmingumas buvo nustatytas pagal pirminį veiksmingumo rodiklį – objektyvaus atsako dažnį (OAD) ir antrinį rodiklį – atsako trukmę (AT), kuriuos įvertino nepriklausomas centrinis peržiūros (NCP) komitetas pagal 2014 m. Lugano kriterijus (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems r/r DDBLL, tyrime 1333

Veiksmingumo vertinamosios baigtys	Ordspono (N = 60)
Objektyvaus atsako dažnis (OAD), % (n) (95 % PI)	48 % (29) (35, 62)
Visiškas atsakas (VA), % (n) (95 % PI)	32 % (19) (20, 45)
Dalinis atsakas (DA), % (n) (95 % PI)	17 % (10) (8, 29)
Atsako trukmė (AT)^a	N = 29
Pacientai, patyrę įvykį, % (n)	38 % (11)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	15 (3, NĮ)
PI – pasikliautinumo intervalas; K-M – Kaplan-Meier; NĮ – neįmanoma įvertinti. ^a AT apibrėžiama kaip laikas nuo dokumentuoto DA arba VA atsiradimo pradžios iki tol, kol pacientas patiria įvykį (dokumentuotą ligos progresavimą arba mirtį dėl bet kokios priežasties, atsižvelgiant į tai, kas įvyksta anksčiau).	

AT tolesnio stebėjimo mediana buvo 15 mėnesių (95 % PI: 4,3, 16,3 mėnesio).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Ordspono tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant subrendusių B ląstelių piktybines ligas (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginis patvirtinimas

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Odronekstamabo farmakokinetika (FK) buvo apibūdinta po infuzijos į veną B ląstelių ne Hodžkino limfoma (B-NHL) sergantiems pacientams, skiriant nuo 0,03 mg iki 320 mg dozę. Dozės didinimo laikotarpiu odronekstamabo pasiskirstymas priklauso nuo koncentracijos ir laiko. Kai tęsiant gydymą dozė padidinama iki ≥ 80 mg, odronekstamabo FK profilis tampa tiesinis ir proporcingas dozei esant nuostoviajai būsenai. Ekspozicijos parametrai, kai dozės ≥ 80 mg, buvo maždaug proporcingi dozei (žr. 11 lentelę). FK buvo panaši visose įvertintose B ląstelių NHL sergančių pacientų populiacijose.

11 lentelė. Numatyti rekomenduojamos odronekstamabo dozės ekspozicijos parametrai

	C_{max} (mg/l) ^a	C_{trough} (mg/l) ^a	AUC τ (mg*diena/l) ^{a,b}
Folikulinė limfoma			
80 mg per savaitę (12 savaitė, 4 ciklas, 15 diena)	44,7 (18,4, 71,4)	28,8 (8,55, 47,9)	238 (88,1, 389)
160 mg kas 2 savaites (nuostovioji būseną, 24–26 savaitės)	67,9 (29,8, 105)	32,6 (6,95, 55,6)	600 (216, 954)
Difuzinė didelių B ląstelių limfoma			
160 mg per savaitę	98,2 (49,2, 151)	66,9 (27,6, 103)	544 (254, 825)

	C_{max} (mg/l)^a	C_{trough} (mg/l)^a	AUC_τ (mg*diena/l)^{a,b}
(12 savaitė, 4 ciklas, 15 diena)			
320 mg kas 2 savaites (nuostovioji būseną, 24–26 savaitės)	147 (82,2, 223)	77,9 (35,2, 126)	1 380 (672, 2 090)
^a Vertės yra mediana ir 5-asis bei 95-asis procentiliai, gauti iš 507 tiriamųjų, sergančių B ląstelių NHL, modeliavimo.			
^b Nurodyto dozavimo intervalo AUC _τ .			

Pasiskirstymas

Apskaičiuotas geometrinis odronestamabo pasiskirstymo tūrio esant nuostoviajai būsenai (V_{dss}) vidurkis (CV%) yra 9,34 l (CV% 48,5).

Biotransformacija

Tikimasi, kad odronestamabas bus metabolizuojamas kataboliniais keliais iki nedidelių peptidų.

Eliminacija

Odronekstamabo eliminaciją lemia du lygiagretūs procesai: tiesinis, neįsotinamasis katabolinis kelias ir netiesinis, įsotinamasis nuo taikinių priklausantis kelias, kurio atveju klirensas yra didesnis, vartojant mažesnes dozes.

Suleidus paskutinę 160 mg kas 2 savaites skiriamą dozę esant nuostoviajai būsenai, laikas, per kurį buvo pasiekta apatinė kiekybinio nustatymo riba (angl. lower limit of quantification, LLOQ, 0,00313 mg/l), buvo 19 savaičių, o laikas, per kurį buvo pasiekta 1 % 160 mg 2 savaites skiriamos dozės C_{max} medianos, buvo 12 savaičių.

Suleidus paskutinę 320 mg 2 savaites skiriamą dozę esant nuostoviajai būsenai, laikas, per kurį buvo pasiekta LLOQ (0,00313 mg/l), buvo 24 savaitės, o laikas, per kurį buvo pasiekta 1 % 320 mg 2 savaites skiriamos dozės C_{max} medianos, buvo 16 savaičių.

Ypatingos populiacijos

Kliniškai reikšmingų odronestamabo ekspozicijos skirtumų dėl amžiaus (22–89 metai; N = 507), lyties, rasės [baltaodžiai (N = 316), azijiečiai (N = 129) arba juodaodžiai (N = 7)], kūno svorio, inkstų funkcijos sutrikimo arba lengvo ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo nepastebėta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Odronekstamabo populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad kreatinino klirensas (CrCL) neturi įtakos odronestamabo farmakokinetikai. Kliniškai reikšmingų odronestamabo ekspozicijos skirtumų pacientams, kurių inkstų funkcija normali ir kuriems yra lengvas (N = 178; CrCL nuo ≥60 iki <90 ml/min.), vidutinis (N = 110; CrCL nuo ≥30 iki <60 ml/min.) ir sunkus (N = 4; CrCL nuo ≥15 iki <30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, nepastebėta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kliniškai reikšmingų odronestamabo ekspozicijos skirtumų pacientams, kurių kepenų funkcija normali ir kuriems yra lengvas (N = 78; bendrojo bilirubino kiekis > VNR iki 1,5 karto viršijo VNR arba AST viršijo VNR) ir vidutinio sunkumo (N = 5; bendrojo bilirubino kiekis 1,5–3 kartus viršijo VNR ir bet koks AST aktyvumas) kepenų funkcijos sutrikimas, nepastebėta. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (bendrojo bilirubino kiekis daugiau nei 3–10 kartus didesnis už VNR ir bet koks AST aktyvumas) poveikis odronestamabo FK nežinomas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Odronekstamabo kancerogeniškumo ar genotoksiškumo tyrimų neatlikta.

Specifinių tyrimų, skirtų įvertinti galimą odronekstamabo poveikį vaisingumui, neatlikta. Atlikus 16 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimą su krabaėdėmis makakomis, nepastebėta jokio neigiamo poveikio patinų ar patelių reprodukciniams organams, taip pat nepastebėta jokio poveikio spermos analizės rodikliams ar menstruacijų cikliškumui.

Su odronekstamabu nebuvo atlikta jokių toksinio poveikio gyvūnų vystymuisi tyrimų. Remiantis jo veikimo mechanizmu, odronekstamabas gali sukelti vaisiaus B ląstelių limfocitopeniją, kuri gali būti kenksminga vaisiui, ir laikiną CIS, kuris gali apsunkinti nėštumo išsaugojimą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino monohidrochloridas monohidratas
Sacharozė
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Praskiestas tirpalas

Įrodyta, kad praskiestas Ordspono infuzinis tirpalas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus:

- šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C) – visos dozės iki 24 valandų;
- kambario temperatūroje (nuo 20 °C iki 25 °C) iki 6 valandų – 0,2 mg dozė su albuminu (žmogaus);
- kambario temperatūroje (nuo 20 °C iki 25 °C) iki 12 valandų – 0,5 mg ar didesnės dozės.

Praskiestą infuzinį tirpalą išmeskite, jei laikymo trukmė viršija šias ribas.

Dėl mikrobiologinio užterštumo pavojaus vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nevartojamas, už jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, ir šis laikas paprastai neturi viršyti 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent vaistinis preparatas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

2 mg koncentratas infuziniam tirpalui

1 ml koncentrato infuziniam tirpalui 2 ml I tipo skaidraus stiklo flakone su pilku chlorbutilo kamščiu su danga ir aliuminio plomba su tamsiai mėlynu nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 2 mg odronekstamabo.

Vieno flakono pakuotė.

80 mg koncentratas infuziniam tirpalui

4 ml koncentrato infuziniam tirpalui 10 ml I tipo skaidraus stiklo flakone su pilku chlorbutilo kamščiu su danga ir aliuminio plomba su šviesiai žaliu nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 80 mg odronekstamabo.

Vieno flakono pakuotė.

320 mg koncentratas infuziniam tirpalui

16 ml koncentrato infuziniam tirpalui 20 ml I tipo skaidraus stiklo flakone su pilku chlorbutilo kamščiu su danga ir aliuminio plomba su baltu nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 320 mg odronekstamabo.

Vieno flakono pakuotė.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendrosios atsargumo priemonės

Dirbant su šiuo vaistiniu preparatu reikia laikytis tinkamo aseptinio metodo. Ordspono sudėtyje nėra konservantų ir jis skirtas vartoti tik vienkartinėmis dozėmis. Išmeskite visą nesuvertotą flakone likusią dalį. Nekratykite.

Skiedimo nurodymai

Prieš vartodami apžiūrėkite, ar nėra kietųjų dalelių ir spalvos pakitimų. Ordspono yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai geltonas tirpalas. Išmeskite flakoną, jei tirpalas yra drumstas, pakitusios spalvos arba jame yra kietųjų dalelių.

0,2 mg dozės paruošimas

- Paruoškite albuminą (žmogaus) 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniam tirpale, naudodami 100 ml intraveninį maišelį [polivinilo chlorido (PVC) arba poliolefino (PO)], kaip nurodyta 12 lentelėje toliau.
 - **Pastaba:** albuminas (žmogaus) reikalingas tik 0,2 mg dozei, kad odronekstamabas nebūtų adsorbuotas į intraveninį filtrą. Kai naudojamas albuminas (žmogaus), žr. 4.4 skyriaus dalį „Atsekamumas“.
- Galutinė albumino (žmogaus) koncentracija turi būti 0,04 %.

12 lentelė. Albumino (žmogaus) koncentracijos ir 0,2 mg dozei reikalingų tūrių pavyzdžiai

Albumino (žmogaus) koncentracija ^a	Albumino (žmogaus) tūris, pilamas į 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo infuzinį maišelį
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml

Albumino (žmogaus) koncentracija^a	Albumino (žmogaus) tūris, pilamas į 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo infuzinį maišelį
25 %	0,16 ml
^a Albuminas (žmogaus): naudokite tokią koncentraciją, kokia yra vietoje. Pavyzdžiui, 5 %, 20 % arba 25 %, bet gali būti ir kitokių stiprumų.	

- Sumaišykite albuminą (žmogaus) ir natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą atsargiai apversdami. Nekratykite.
- Paimkite 1-ą 2 mg Ordspono flakoną.
- 1 ml švirkštu ištraukite 0,1 ml iš 2 mg Ordspono flakono ir įleiskite į paruoštą 100 ml intraveninį maišelį.
- Sumaišykite praskiestą tirpalą atsargiai apversdami. Nekratykite.

0,5 mg dozės paruošimas

- Paimkite 50 ml intraveninį maišelį (PVC arba PO), kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
- Paimkite 1-ą 2 mg Ordspono flakoną.
- 1 ml švirkštu ištraukite 0,25 ml iš 2 mg Ordspono flakono ir įleiskite į 50 ml intraveninį maišelį.
- Sumaišykite praskiestą tirpalą atsargiai apversdami. Nekratykite.

1 mg ar didesnės dozės paruošimas

- Paimkite 50 ml arba 100 ml intraveninį maišelį (PVC arba PO), kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
- Paimkite reikiamą flakonų skaičių ir ištraukite atitinkamą Ordspono tūrį.
 - Konkretus numatomos dozės tūris nurodytas 13 lentelėje.
 - Konkretus dozės keitimo tūris nurodytas 14 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).
- Į intraveninį maišelį įleiskite atitinkamą Ordspono tūrį.
- Sumaišykite praskiestą tirpalą atsargiai apversdami. Nekratykite.

Skiedimo prieš vartojimą suvestinės lentelės

13 lentelė. Į infuzinį maišelį įleidžiamo Ordspono tūrio dydžiai (standartinės dozės)

Ordspono dozė (mg)	Ordspono kiekis flakone (mg)	Flakono koncentracija (mg/ml)	Bendras Ordspono tūris dozei paruošti (ml)	Reikiamas Albuminas (žmogaus)	Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas, infuzinio maišelio (PO arba PVC) tūris (ml)
0,2	2	2	0,1	Taip	100
0,5	2	2	0,25	Ne	50
2	2	2	1	Ne	50 arba 100
10	2	2	5	Ne	50 arba 100
80	80	20	4	Ne	50 arba 100
160	80	20	8	Ne	50 arba 100
320	320	20	16	Ne	50 arba 100

14 lentelė. Kiti į infuzinį maišelį įleidžiamo Ordspono tūrio dydžiai keičiant dozę

Ordspono dozė (mg)	Ordspono kiekis flakone (mg)	Flakono koncentracija (mg/ml)	Bendras Ordspono tūris (ml)	Reikiamas Albuminas (žmogaus)	Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas, infuzinio maišelio (PO arba PVC) tūris (ml)
1	2	2	0,5	Ne	50 arba 100
5	2	2	2,5	Ne	50 arba 100
40	80	20	2	Ne	50 arba 100

Praskiesto tirpalo laikymo infuziniuose maišeliuose sąlygas žr. 6.3 skyriuje.

Vartojimo metodas

Ordspono yra skirtas leisti į veną tik praskiedus. Ordspono reikia skiesti naudojant aseptinį metodą.

- Pirmajame cikle Ordspono sulašinamas infuzijos būdu per 4 valandas. Jei 2 ciklo 1 dieną Ordspono toleruojamas, visų paskesnių dozių infuzijos trukmę galima sutrumpinti iki 1 valandos.
- Ordspono negalima į veną sušvirkšti staiga arba boliuso būdu.
- Apie premedikaciją ir postmedikaciją žr. 1 lentelėje.
- Apie netoleruojamas dozes žr. 4, 5 ir 6 lentelėse, kur pateikiamos gydymo rekomendacijos.

Praskiedę Ordspono pagal pirmiau pateiktus nurodymus, suleiskite taip:

- Paruoštą intraveninės infuzijos maišelį su galutiniu Ordspono tirpalu prijunkite prie intraveninio vamzdelio, pagaminto iš polivinilchlorido (PVC), polietilenu (PE) dengto PVC arba poliuretano (PU). Rekomenduojama naudoti 0,2 mikrono arba 5 mikronų polietersulfono (PES) filtrą.
- Pripildykite Ordspono iki intraveninio vamzdelio galo.
- Nemaišykite Ordspono su kitais vaistiniais preparatais ir tuo pačiu metu neleiskite kitų vaistinių preparatų per tą patį infuzinį vamzdelį.
- Baigę Ordspono infuziją, praplaukite infuzinį vamzdelį pakankamu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo kiekiu, kad užtikrintumėte, jog būtų suleistas visas infuzijos maišelio turinys.

Atliekų tvarkymas

Į aplinką turėtų patekti kuo mažiau vaistinių preparatų. Vaistinių preparatų negalima šalinti per nuotekų sistemą ir reikia vengti juos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Būtina griežtai laikytis šių punktų dėl švirkštų ir kitų medicininių aštrių medžiagų naudojimo ir šalinimo:

- Adatų ir švirkštų niekada negalima naudoti pakartotinai.
- Visas panaudotas adatas ir švirkštus sudėkite į aštrių atliekų talpyklę (nepraduriamą vienkartinę talpyklę).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

One Warrington Place
Dublin 2
D02 HH27
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR
GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR
GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigijamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką Ordspono išleidžiamas, visiems pacientams ir (arba) slaugytojams, kurie turėtų vartoti Ordspono, būtų prieinama ar jiems būtų pateikta paciento kortelė, kurioje pacientams bus pateikiama informacija ir paaiškinimai apie citokinų išsiskyrimo sindromo (CIS) ir toksinio poveikio nervų sistemai, įskaitant su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo (ICANS), riziką. Paciento kortelėje taip pat pateikiama svarbi informacija pacientą gydantiems sveikatos priežiūros specialistams, kad pacientas vartoja Ordspono, kuris gali sukelti CIS ir toksinį poveikį nervų sistemai, įskaitant ICANS.

- **Paciento kortelėje** turi būti toliau nurodyta svarbiausia informacija:
 - informacija apie pagrindinius CIS ir toksinio poveikio nervų sistemai, įskaitant ICANS, požymius / simptomus;
 - priminimas, kad pacientams turi būti nurodyta likti netoli kvalifikuotos sveikatos priežiūros įstaigos bent 24 valandas po kiekvienos dozės suvartojimo Ordspono dozės didinimo režimo metu ir po pirmosios viso dydžio dozės;
 - aprašymas, kada skubiai kreiptis į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją arba kreiptis skubios pagalbos, jei pasireiškia CIS arba toksinio poveikio nervų sistemai, įskaitant ICANS, požymiai ir simptomai;
 - skiriančiojo gydytojo kontaktiniai duomenys.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a(4) straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekdamas pateikti daugiau odronkestamabo saugumo ir veiksmingumo įrodymų gydant recidyvuojančią arba refrakterinę difuzinę didelių B ląstelių limfomą, registruotojas pateiks tyrimo R1979-HM-2299 „3 fazės atsitiktinių imčių atvirasis tyrimas, kuriame vertinamas odronkestamabo veiksmingumas ir saugumas lyginant su standartiniu gydymu dalyviams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine agresyvia B ląstelių ne Hodžkino limfoma“ rezultatus	2028 m. lapkričio mėn.
Siekdamas pateikti daugiau odronkestamabo saugumo ir veiksmingumo įrodymų gydant recidyvuojančią arba refrakterinę folikulinę limfomą, registruotojas pateiks tyrimo R1979-ONC-22102 „3 fazės atvirasis atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame odronkestamabo kartu su lenalidomidu veiksmingumas ir saugumas lyginamas su rituksimabu kartu su lenalidomidu dalyviams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine folikuline limfoma ir kraštinės zonos limfoma“ rezultatus.	2031 m. rugsėjo mėn.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ordspono 2 mg koncentratas infuziniam tirpalui
odronekstamabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 2 mg odronekstamabo 1 ml tirpalo, kurio koncentracija 2 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

koncentratas infuziniam tirpalui
2 mg/1 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną praskiedus

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nekratyti flakono

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Regeneron Ireland DAC

One Warrington Place

Dublin 2, D02 HH27, Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1843/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Ordspono 2 mg koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)
odronekstamabas
leisti i.v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 mg/1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ordspono 80 mg koncentratas infuziniam tirpalui
odronekstamabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 80 mg odronekstamabo 4 ml tirpalo, kurio koncentracija 20 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

koncentratas infuziniam tirpalui

80 mg/4 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną praskiedus

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nekratyti flakono

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Regeneron Ireland DAC

One Warrington Place

Dublin 2, D02 HH27, Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1843/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Ordspono 80 mg koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)
odronekstamabas
leisti i.v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

80 mg/4 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ordspono 320 mg koncentratas infuziniam tirpalui
odronekstamabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 320 mg odronekstamabo 16 ml tirpalo, kurio koncentracija 20 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

koncentratas infuziniam tirpalui

320 mg/16 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną praskiedus

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nekratyti flakono

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Regeneron Ireland DAC

One Warrington Place

Dublin 2, D02 HH27, Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1843/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Ordspono 320 mg koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)
odronekstamabas
leisti i.v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

320 mg/16 ml

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT POPIERINĖS BROŠIŪROS FORMOS PAKUOTĖS TARPIKLIO, ĮDĖTO Į IŠORINĘ DĖŽUTĘ
--

6. KITA

Pakuotės tarpiklis

Šie puslapiai tyčia palikti tušti.

Spausdintas pakuotės lapelis įdėtas į dėžutę.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Ordspono 2 mg koncentratas infuziniam tirpalui
Ordspono 80 mg koncentratas infuziniam tirpalui
Ordspono 320 mg koncentratas infuziniam tirpalui
odronekstamabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradedant Jums skirti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks paciento kortelę. Atidžiai perskaitykite ir vadovaukitės joje pateiktais nurodymais. Turėkite šią paciento kortelę su savimi visą laiką.
- Visada parodykite paciento kortelę gydytojui ar slaugytojui, kai lankotės pas juos arba vykstate į ligoninę.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ordspono ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Ordspono
3. Kaip Ordspono skiriamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ordspono
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ordspono ir kam jis vartojamas

Ordspono yra tam tikros rūšies antikūnas, kuris yra vaistas nuo vėžio. Ordspono sudėtyje yra veikliosios medžiagos odronekstamabo.

Ordspono vartojamas suaugusiems gydant šiuos kraujo vėžio susirgimus:

- folikulinę limfomą (FL);
- difuzinę didelių B ląstelių limfomą (DDBLL).

Susirgus FL ir DDBLL, tam tikros rūšies baltosios kraujo ląstelės, kurios saugo Jus nuo infekcijos, vadinamos B ląstelėmis, tampa vėžinėmis. Nenormalios B ląstelės neveikia tinkamai ir auga per greitai. Šios vėžinės B ląstelės išstumia normalias B ląsteles iš kaulų čiulpų ir limfmazgių.

Ordspono skiriamas pacientams, kurie jau išbandė bent du ankstesnius FL arba DDBLL gydymo būdus, tačiau vėžys į juos nereagavo (refrakterinis) arba atsinaujino (recidyvavo).

Kaip veikia Ordspono

Ordspono veiklioji medžiaga odronekstamabas yra bispecifinis monokloninis antikūnas. Tai baltymų rūšis, kuri jungiasi prie dviejų konkrečių taikinių organizme.

- Šiuo atveju odronekstamabas prisijungia prie taikinio medžiagos, esančios B ląstelėse, įskaitant vėžines B ląsteles, ir kito taikinio, esančio T ląstelėse (tai kitokio tipo baltosios kraujo ląstelės).
- T ląstelės yra dar viena organizmo gynybos dalis, kuri gali sunaikinti invazines ląsteles.
- Sujungdamas T ir B ląsteles kaip tiltą, Ordspono skatina T ląsteles sunaikinti vėžines B ląsteles.
- Tai padeda suvaldyti FL ir DDBLL ir užkirsti kelią jų plitimui.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Ordspono

Ordspono Jums skirti draudžiama

- jeigu yra alergija odronekstamabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei manote, kad galite būti alergiški arba nesate tikri, pasitarkite su gydytoju ar slaugytoju, prieš Jums skiriant Ordspono.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums skiriant Ordspono, jei:

- kada nors sirgote širdies, plaučių, kepenų ar inkstų ligomis;
- sergate infekcija arba anksčiau sirgote infekcija, kuri truko ilgą laiką arba nuolat atsinaujina. Prieš vartojant Ordspono, infekcija turi būti išgydyta;
- neseniai skiepijotės arba artimiausiu metu turėsite skiepytis. Kai kuriomis vakcinomis negalima skiepytis, kol esate gydomi Ordspono.

Jei kuris nors iš pirmiau nurodytų dalykų Jums tinka arba nesate tikri, prieš Jums skiriant Ordspono pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei gydymo Ordspono metu arba po jo pasireiškė bet kurio iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių požymių ar simptomų. Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos. Dažniausi kiekvieno šalutinio poveikio reiškinio požymiai ar simptomai išvardyti 4 skyriuje „Sunkus šalutinis poveikis“.

- **Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS)** – būklė, kuri gali pasireikšti vartojant vaistus, kurie stimuliuoja T ląsteles. CIS gali būti pavojingas gyvybei.
 - CIS požymiai ar simptomai gali būti karščiavimas, svaigulys ar apsvaigimas, pasunkėjęs kvėpavimas.
 - Jums gali būti skiriami vaistai, padedantys sumažinti galimą šalutinį CIS poveikį, prieš tam tikras infuzijas arba po jų.
 - Jūsų gydytojas stebės, kaip veikia gydymas, ir paprašys po kiekvienos Ordspono dozės didinimo režimo dozės sulėidimo ir po pirmosios visos dozės sulėidimo mažiausiai 24 valandas būti arti kvalifikuotos sveikatos priežiūros įstaigos.
- **Infekcijos** – gali atsirasti infekcijos požymių ar simptomų, pavyzdžiui, karščiavimas, šaltkrėtis, kosulys ar skausmas šlapinantis), įskaitant gyvybei pavojingas infekcijas, kurios gali baigtis mirtimi.
 - Infekcijų požymiai ir simptomai gali skirtis priklausomai nuo to, kurioje organizmo srityje infekcija pasireiškė.
 - Gydytojas gali paskirti kitą vaistą tam tikrų infekcijų profilaktikai, kol vartojate Ordspono.
- **Poveikis nervų sistemai** – gali atsirasti požymių ar simptomų, kurie gali apimti sumišimą ar kalbos vartojimo sutrikimus.
- **Naviko lizės sindromas** – kai kurių žmonių kraujyje gali susidaryti neįprastas kai kurių druskų (pvz., kalio ir šlapimo rūgšties) kiekis dėl greitos vėžinių ląstelių žūties gydymo metu.
 - Gydytojas arba slaugytojas atliks kraujo tyrimus šiai būklei patikrinti.

- Prieš kiekvieną Ordspono infuziją Jūsų organizme turi būti pakankamas skysčių kiekis ir Jums gali būti skiriama vaistų, kurie gali padėti sumažinti didelį šlapimo rūgšties kiekį.
- Šios priemonės gali padėti sumažinti galimą šalutinį naviko lizės sindromo poveikį.
- **Plaučių uždegimas (pneumonitas / intersticinė plaučių liga)** – galite turėti tokių požymių arba simptomų kaip naujai atsiradęs arba pasunkėjęs kosulys, dusulys

Vaikams ir paaugliams

Ordspono negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes Ordspono šioje amžiaus grupėje netirtas.

Kiti vaistai ir Ordspono

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Tai taikoma ir nereceptiniams bei augaliniams vaistams.

Nėštumas

Svarbu pasakyti gydytojui prieš gydymą ir jo metu, jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti. Ordspono nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir moterims, kurios gali pastoti ir nenaudoja kontracepcijos. Ordspono gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

Kontracepcija

Moterys, kurios gali pastoti, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutinės Ordspono dozės.

Žindymo laikotarpis

Negalima žindyti gydymo Ordspono metu ir bent 6 mėnesius po paskutinės procedūros. Taip yra todėl, kad nėra žinoma, ar Ordspono patenka į motinos pieną ir ar taip gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ordspono Jūsų gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar naudoti bet kokius įrankius ar mechanizmus veikia silpnai. Kai kurie žmonės gali jaustis pavargę, apsvaigę, sumišę arba jiems gali suktis galva, vartojant Ordspono. Jei jaučiate bet kokius simptomus, kurie gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti, nevairuokite ir nenaudokite įrankių ar mechanizmų, kol simptomai išnyks. Daugiau informacijos apie šalutinį poveikį žr. 4 skyriuje.

3. Kaip Ordspono skiriamas

Ordspono skiriamas prižiūrint gydytojui, turinčiam tokio gydymo taikymo patirties. Laikykitės gydytojo nurodyto gydymo grafiko. Pasitarkite su gydytoju, jei nesate tikri.

Kaip Ordspono skiriamas

Ordspono lašinamas į veną (intraveninė infuzija).

- Per 1, 2, 3 ir 4 ciklus gydymo ciklas yra 21 diena.
- Per 1 ciklą ir 2 ciklo 1 dieną Ordspono sulašinamas per 4 valandas.
- Kitos dozės gali būti sulašinamos per 1 valandą, jei šalutinis poveikis nėra per sunkus.
- Po 4 ciklo kas 2 savaites gausite palaikomąją dozę.

Vaistai, skiriami prieš gydymą Ordspono ir po jo

Jums bus skiriami kiti vaistai prieš gydymą Ordspono ir po jo 1 ir 2 ciklą 1 ir 8 dienomis. Šie vaistai padeda sumažinti CIS ir su infuzija susijusių reakcijų (ISR) riziką. Šie vaistai gali būti:

- kortikosteroidai, pvz., deksametazonas;
- paracetamolis;
- antihistamininiai vaistai, tokie kaip difenhidraminas.

Po 2 ciklo 8 dienos gydytojas nuspręs, ar Jums reikia toliau vartoti kitų vaistų, kad būtų sumažintas Ordspono šalutinis poveikis per būsimus ciklus.

Kiek Ordspono skiriama

Gydant folikulinę limfomą (FL) ir difuzinę didelių B ląstelių limfomą (DDBLL), Ordspono gydymo ciklas per 1, 2, 3 ir 4 ciklus yra 21 diena.

1 ciklo metu Jums bus skiriamos tokios didėjančios Ordspono dozės FL arba DDBLL gydyti šiomis dienomis:

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

2, 3 ir 4 ciklą metu 1, 8 ir 15 dienomis Jums bus skiriamos tokios dozės:

- folikulinei limfomai: 80 mg
- difuzinei didelių B ląstelių limfomai: 160 mg

Jei dėl kokios nors priežasties Jūsų Ordspono dozės skyrimas atidedamas, gali tekti pradėti gydymą iš naujo nuo 1 ciklo.

Praėjus vienai savaitei po 4 ciklo pabaigos, Jums bus skiriama palaikomoji dozė kas 2 savaites.

Palaikomosios dozės yra tokios:

- folikulinei limfomai: 160 mg
- difuzinei didelių B ląstelių limfomai: 320 mg

Jei vėžio remisija trunka ne trumpiau kaip 9 mėnesius, gydytojas gali nuspręsti sumažinti dozavimo dažnumą nuo kas 2 savaites iki kas 4 savaites.

Gydytojas gali tęsti gydymą tol, kol toliau reaguosite į Ordspono arba kol šalutinis poveikis nebus per stiprus. Gydytojas gali atidėti arba visiškai nutraukti gydymą Ordspono, jei pasireiškia tam tikras šalutinis poveikis.

Praleidus vizitą

Jei praleidote vizitą, nedelsdami atvykite į kitą. Kad gydymas būtų visiškai veiksmingas, labai svarbu nepraleisti dozės.

Nustojus skirti Ordspono

Nenutraukite gydymo Ordspono, nepasitarę su savo gydytoju. Taip yra todėl, kad nutraukus gydymą gali pablogėti Jūsų būklė.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šis šalutinis poveikis gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu arba net jam pasibaigus.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kokius toliau išvardytų sunkių šalutinio poveikio reiškinių simptomus. Gali pasireikšti tik vienas ar keli iš šių simptomų.

Citokinių išsiskyrimo sindromas (labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Požymiai ir simptomai gali būti:

- karščiavimas (38 °C arba didesnis)
- svaigulys arba galvos sukimasis
- greitas arba nereguliarus širdies plakimas
- sunkumas kvėpuoti
- šaltkrėtis arba drebulys
- galvos skausmas

Infekcijos (labai dažnos: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Požymiai ir simptomai gali būti:

- karščiavimas (38 °C arba didesnis)
- šaltkrėtis arba drebulys
- kosulys arba dusulio pojūtis
- gerklės skausmas
- skausmas šlapinantis

Labai dažnos infekcijos (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- COVID 19
- plaučių infekcija (pneumonija)
- citomegalovirusinė infekcija, galinti sukelti sunkių komplikacijų žmonėms, kurių imuninė sistema nusilpusi
- nosies ir gerklės infekcija (viršutinių kvėpavimo takų infekcija)
- šlapimą surenkančių ir išskiriančių kūno dalių infekcija (šlapimo takų infekcija)
- pūslelinės virusų sukelta infekcija

Dažnos infekcijos (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kvėpavimo takų infekcija
- grybelinė infekcija
- sinusų infekcija (sinusitas)
- kraujo užkrėtimas (sepsis)
- bakterijos kraujyje (bakteremija)

Poveikis nervų sistemai (nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

Požymiai ir simptomai gali būti:

- galvos skausmas
- svaigulys
- susilpnėjusi smegenų veikla, pavyzdžiui, mąstymo sutrikimai
- nerimo pojūtis
- sumišimo pojūtis

Naviko lizės sindromas (nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

Požymiai ir simptomai gali būti:

- silpnumas
- dusulys

- sumišimo pojūtis
- nereguliarus širdies plakimas
- raumenų spazmai

Plaučių uždegimas (pneumonitas / intersticinė plaučių liga) (dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

Galimi požymiai ir simptomai:

- dusulys;
- naujai atsiradęs arba pasunkėjęs kosulys.

Jei gydymo Ordspono metu arba po jo Jums pasireiškia kuris nors iš šių požymių ar simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti gydymo.

Kitas šalutinis poveikis

Kitas šalutinis poveikis yra išvardytas toliau. Pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei pasireiškia bet kuris iš šių šalutinio poveikio reiškinių.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Karščiavimas (pireksija)
- Raumenų skausmas arba kaulų (raumenų ir kaulų) skausmas
- Nuovargio pojūtis (nuovargis)
- Viduriavimas
- Išbėrimas
- Kosulys
- Patinusios plaštakos, kulkšnys ar pėdos (edema)
- Blogavimas (pykinimas)
- Skrandžio skausmas (pilvo skausmas)
- Vidurių užkietėjimas
- Su infuzija susijusios reakcijos (ISR)
- Mažesnis alkio pojūtis (sumažėjęs apetitas)
- Sunkumas užmigti ar miegoti (nemiga)
- Žemas kraujospūdis (hipotenzija)
- Galvos skausmas
- Sunkumas kvėpuoti ramybės būsenoje arba aktyvumo metu (dusulys)
- Vėmimas

Nustatoma kraujo tyrimais

- Mažas raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (anemija), dėl kurio galite jausti nuovargį arba dusulį
- Mažas kai kurių baltųjų kraujo kūnelių kiekis (neutropenija, leukopenija, limfopenija), kuris gali padidinti infekcijos riziką
- Mažas trombocitų kiekis (trombocitopenija), dėl kurio gali padidėti kraujosruvos ar kraujavimo tikimybė
- Mažas kalio, natrio arba fosfato kiekis (hipokalemija, hiponatremija arba hipofosfatemija)
- Didelis cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija)

Didelis alaninaminotransferazės arba aspartataminotransferazės aktyvumas kraujyje

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Greitas arba netolygus širdies plakimas (tachikardija)
- Silpnumas, tirpimas ir skausmas, dažniausiai plaštakose ir pėdose (periferinė neuropatija)
- Sumišimas, dezorientacija, mieguistumas (psichikos būklės pokyčiai)
- Būklė, galinti sukelti plaučių audinio uždegimą, kuris gali turėti įtakos gebėjimui kvėpuoti (intersticinė plaučių liga)
- Karščiavimas dėl mažo neutrofilų (baltųjų kraujo kūnelių rūšies) kiekio

Nustatoma kraujo tyrimais

- Didelis gamaglutamiltransferazės (fermento, daugiausia randamo kepenyse) kiekis
- Mažas magnio kiekis (hipomagnezėmija)
- Mažas albumino kiekis (hipoalbuminėmija)
- Padidėjęs bilirubino kiekis, dėl kurio gali pagelsti oda ar akys ir patamsėti šlapimas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Sunkumas kalbėti (afazija)
- Greita naviko ląstelių žūtis, vadinamas naviko lizės sindromu. Gali sukelti cheminius pokyčius kraujyje ir pažeisti organus, įskaitant inkstus, širdį ir kepenis.
- Poveikis nervų sistemai su simptomais, kurie gali apimti sumišimą ar sumažėjusį budrumą (su imunitetinės efektorinės ląstelės susijęs neurotoksiškumo sindromas arba neurotoksiškumas)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ordspono

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Ordspono laikys sveikatos priežiūros specialistai ligoninėje ar klinikoje. Ši laikymo informacija skirta naudoti jiems.

Neatidarytas flakonas

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestas tirpalas

Įrodyta, kad praskiestas Ordspono infuzinis tirpalas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus:

- šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C) visoms dozėms iki 24 valandų.
- kambario temperatūroje (nuo 20 °C iki 25 °C) iki 6 valandų – 0,2 mg dozė su albuminu (žmogaus).
- kambario temperatūroje (nuo 20 °C iki 25 °C) iki 12 valandų – 0,5 mg ar didesnės dozės.

Praskiestą infuzinį tirpalą išmeskite, jei laikymo trukmė viršija šias ribas.

Dėl mikrobiologinio užterštumo pavojaus vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistas nedelsiant nevartojamas, už jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, ir šis laikas paprastai neturi viršyti 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent vaistas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Jūsų gydytojas tinkamai išmes visus nereikalingus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ordspono sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra odronekstamabas.
- Ordspono 2 mg: kiekviename flakone yra 2 mg odronekstamabo (1 ml koncentrato), kurio koncentracija 2 mg/1 ml.
- Ordspono 80 mg: kiekviename flakone yra 80 mg odronekstamabo (4 ml koncentrato), kurio koncentracija 20 mg/1 ml.
- Ordspono 320 mg: kiekviename flakone yra 320 mg odronekstamabo (16 ml koncentrato), kurio koncentracija 20 mg/1 ml.

Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, sacharozė, polisorbatas 80 (E433) ir injekcinis vanduo.

Ordspono išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ordspono koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) tiekiamas kaip skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai geltonas tirpalas, tiekiamas stikliniame flakone.

Kiekvienoje pakuotėje yra po vieną flakoną.

Registruotojas

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

Gamintojas

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Reikėtų apsvarstyti tinkamo priešvėžinių vaistinių preparatų tvarkymo ir šalinimo procedūras.

Skiedimo nurodymai

Bendrosios atsargumo priemonės

Dirbant su šiuo vaistiniu preparatu reikia laikytis tinkamo aseptinio metodo. Ordspono sudėtyje nėra konservantų ir jis skirtas vartoti tik vienkartinėmis dozėmis. Išmeskite visą nesuvartotą flakone likusią dalį. Nekratykite.

Talpyklės pobūdis ir jos turinys

2 mg koncentratas infuziniam tirpalui

1 ml koncentrato infuziniam tirpalui 2 ml I tipo skaidraus stiklo flakone su pilku chlorbutilo kamščiu su danga ir aliuminio plomba su tamsiai mėlynu nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 2 mg odronekстамabo.

Vieno flakono pakuotė.

80 mg koncentratas infuziniam tirpalui

4 ml koncentrato infuziniam tirpalui 10 ml I tipo skaidraus stiklo flakone su pilku chlorbutilo kamščiu su danga ir aliuminio plomba su šviesiai žaliu nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 80 mg odronekстамabo.

Vieno flakono pakuotė.

320 mg koncentratas infuziniam tirpalui

16 ml koncentrato infuziniam tirpalui 20 ml I tipo skaidraus stiklo flakone su pilku chlorbutilo kamščiu su danga ir aliuminio plomba su baltu nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 320 mg odronekстамabo.

Vieno flakono pakuotė.

Skiedimo nurodymai

Prieš vartodami apžiūrėkite, ar nėra kietųjų dalelių ir spalvos pakitimų. Ordspono yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai geltonas tirpalas. Išmeskite flakoną, jei tirpalas yra drumstas, pakitusios spalvos arba jame yra kietųjų dalelių.

0,2 mg dozės paruošimas

- Paruoškite albuminą (žmogaus) 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniame tirpale, naudodami 100 ml intraveninį maišelį [polivinilo chlorido (PVC) arba poliolefino (PO)], kaip nurodyta 1 lentelėje toliau.
 - **Pastaba:** albuminas (žmogaus) reikalingas tik 0,2 mg dozei, kad odronekстамabas nebūtų adsorbuotas į intraveninį filtrą. Kai naudojamas albuminas (žmogaus), žr. 4.4 skyriaus dalį „Atsekamumas“.
- Galutinė albumino (žmogaus) koncentracija turi būti 0,04 %.

1 lentelė. Albumino (žmogaus) koncentracijos ir 0,2 mg dozei reikalingų tūrių pavyzdžiai

Albumino (žmogaus) koncentracija ^a	Albumino (žmogaus) tūris, pilamas į 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo infuzinį maišelį
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml
^a Albuminas (žmogaus): naudokite tokią koncentraciją, kokia yra vietoje. Pavyzdžiui, 5 %, 20 % arba 25 %, bet gali būti ir kitokių stiprumų.	

- Sumaišykite albuminą (žmogaus) ir natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą atsargiai apversdami. Nekratykite.
- Paimkite 1-ą 2 mg Ordspiono flakoną.
- 1 ml švirkštu ištraukite 0,1 ml iš 2 mg Ordspiono flakono ir įleiskite į paruoštą 100 ml intraveninį maišelį.
- Sumaišykite praskiestą tirpalą atsargiai apversdami. Nekratykite.

0,5 mg dozės paruošimas

- Paimkite 50 ml intraveninį maišelį (PVC arba PO), kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
- Paimkite 1-ą 2 mg Ordspiono flakoną.
- 1 ml švirkštu ištraukite 0,25 ml iš 2 mg Ordspiono flakono ir įleiskite į 50 ml intraveninį maišelį.
- Sumaišykite praskiestą tirpalą atsargiai apversdami. Nekratykite.

1 mg ar didesnės dozės paruošimas

- Paimkite 50 ml arba 100 ml intraveninį maišelį (PVC arba PO), kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
- Paimkite reikiamą flakonų skaičių ir ištraukite atitinkamą Ordspiono tūrį.
 - Konkretus numatomos dozės tūris nurodytas 2 lentelėje.
 - Konkretus dozės keitimo tūris nurodytas 3 lentelėje (žr. PCS 4.2 skyrių).
- Į intraveninį maišelį įleiskite atitinkamą Ordspiono tūrį.
- Sumaišykite praskiestą tirpalą atsargiai apversdami. Nekratykite.

Skiedimo prieš vartojimą suvestinės lentelės

2 lentelė. Į infuzinį maišelį įleidžiamo Ordspiono tūrio dydžiai (standartinės dozės)

Ordspiono dozė (mg)	Ordspiono kiekis flakone (mg)	Flakono koncentracija (mg/ml)	Bendras Ordspiono tūris dozei paruošti (ml)	Reikiamas Albuminas (žmogaus)	Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas, infuzinio maišelio (PO arba PVC) tūris (ml)
0,2	2	2	0,1	Taip	100
0,5	2	2	0,25	Ne	50
2	2	2	1	Ne	50 arba 100
10	2	2	5	Ne	50 arba 100
80	80	20	4	Ne	50 arba 100
160	80	20	8	Ne	50 arba 100
320	320	20	16	Ne	50 arba 100

3 lentelė. Kiti į infuzinį maišelį įleidžiamo Ordspono tūrio dydžiai keičiant dozę

Ordspono dozė (mg)	Ordspono kiekis flakone (mg)	Flakono koncentracija (mg/ml)	Bendras Ordspono tūris (ml)	Reikiamas Albuminas (žmogaus)	Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas, infuzinio maišelio (PO arba PVC) tūris (ml)
1	2	2	0,5	Ne	50 arba 100
5	2	2	2,5	Ne	50 arba 100
40	80	20	2	Ne	50 arba 100

Praskiesto tirpalo laikymo infuziniuose maišeliuose sąlygas žr. toliau esančioje dalyje „Laikymas“.

Vartojimo metodas

Ordspono yra skirtas leisti į veną tik praskiedus. Ordspono reikia skiesti naudojant aseptinį metodą.

- Pirmajame cikle Ordspono sulašinamas infuzijos būdu per 4 valandas. Jei 2 ciklo 1 dieną Ordspono toleruojamas, visų paskesnių dozių infuzijos trukmę galima sutrumpinti iki 1 valandos.
- Ordspono negalima į veną sušvirkšti staiga arba boliuso būdu.
- Apie premedikaciją ir postmedikaciją žr. 1 lentelėje.
- Apie netoleruojamas dozes žr. 4, 5 ir 6 lentelėse, kur pateikiamos gydymo rekomendacijos.

Praskiedę Ordspono pagal pirmiau pateiktus nurodymus, suleiskite taip:

- Paruoštą intraveninės infuzijos maišelį su galutiniu Ordspono tirpalu prijunkite prie intraveninio vamzdelio, pagaminto iš polivinilchlorido (PVC), polietilenu (PE) dengto PVC arba poliuretano (PU). Rekomenduojama naudoti 0,2 mikrono arba 5 mikronų polietersulfono (PES) filtrą.
- Pripildykite Ordspono iki intraveninio vamzdelio galo.
- Nemaišykite Ordspono su kitais vaistiniais preparatais ir tuo pačiu metu neleiskite kitų vaistinių preparatų per tą patį infuzinį vamzdelį.
- Baigę Ordspono infuziją, praplaukite infuzinį vamzdelį pakankamu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo kiekiu, kad užtikrintumėte, jog būtų suleistas visas infuzijos maišelio turinys.

Laikymas

Neatidarytas flakonas

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti gamintojo išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto tirpalo laikymas

Įrodyta, kad praskiestas Ordspono infuzinis tirpalas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus:

- šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C) visoms dozėms iki 24 valandų.
- kambario temperatūroje (nuo 20 °C iki 25 °C) iki 6 valandų – 0,2 mg dozė su albuminu (žmogaus);
- kambario temperatūroje (nuo 20 °C iki 25 °C) iki 12 valandų – 0,5 mg ar didesnės dozės.

Praskiestą infuzinį tirpalą išmeskite, jei laikymo trukmė viršija šias ribas.

Atliekų tvarkymas

Į aplinką turėtų patekti kuo mažiau vaistinių preparatų. Vaistinių preparatų negalima šalinti per nuotekų sistemą ir reikia vengti juos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Būtina griežtai laikytis šių punktų dėl švirkštų ir kitų medicininių aštrių medžiagų naudojimo ir šalinimo:

- Adatų ir švirkštų niekada negalima naudoti pakartotinai.
- Visas panaudotas adatas ir švirkštus sudėkite į aštrių atliekų talpyklę (nepraduriamą vienkartinę talpyklę).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų.

IV PRIEDAS
EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS

Europos vaistų agentūros išvados dėl:

- **Sąlyginės registracijos**

Išnagrinėjęs paraišką CHMP nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti sąlyginę registraciją.