

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ordspono 2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Ordspono 80 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Ordspono 320 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ordspono 2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs vienas devas flakons satur 2 mg odronekstamaba (*odronextamab*) 1 ml, kas atbilst koncentrācijai 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs vienas devas flakons satur 80 mg odronekstamaba (*odronextamab*) 4 ml, kas atbilst koncentrācijai 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs vienas devas flakons satur 320 mg odronekstamaba (*odronextamab*) 16 ml, kas atbilst koncentrācijai 20 mg/ml.

Odronekstamabs ir rekombinanta cilvēka imūnglobulīna (Ig) G4 bāzes bispecifiska antivielas, kas saistās ar CD20 un CD3. Odronekstamabu ražo ar rekombinantās DNS tehnoloģiju Ķīnas kāmjā olnīcu (*Chinese hamster ovary*, CHO) šūnu suspensijas kultūrā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

2 mg odronekstamaba flakons satur 1 mg polisorbāta 80 katrā 1 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1 mg/ml.

80 mg odronekstamaba flakons satur 4 mg polisorbāta 80 katrā 4 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1 mg/ml.

320 mg odronekstamaba flakons satur 16 mg polisorbāta 80 katrā 16 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz blāvi dzeltens šķīdums ar pH 5,8 un osmolalitātes diapazonu 276–414 mmol/kg koncentrācijai 2 mg/ml (2 mg) un diapazonu 291–437 mmol/kg koncentrācijai 20 mg/ml (80 mg un 320 mg)

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ordspono monoterapijā ir paredzēts pieaugušu pacientu ar recidivējošu vai refraktāru folikulāru limfomu (r/r FL) ārstēšanai pēc divām vai vairākām sistēmiskās terapijas līnijām.

Ordspono monoterapijā ir paredzēts pieaugušu pacientu ar recidivējošu vai refraktāru difūzu lielo B šūnu limfomu (*relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma*, r/r DLBCL) pēc divām vai vairākām sistēmiskās terapijas līnijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ordspono drīkst lietot tikai tāda veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze vēža pacientu diagnostikā un ārstēšanā un kuram ir pieejams atbilstošs medicīniskais atbalsts, lai pārvaldītu smagas reakcijas, kuras saistītas ar citokīnu atbrīvošanās sindromu (*cytokine release syndrome*, CRS) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms Ordspono ievadīšanas 1. ciklam jābūt pieejamai vismaz 1 tocilizumaba devai lietošanai CRS gadījumā. Jābūt pieejamai papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā pēc iepriekšējās tocilizumaba devas lietošanas.

Devas

Profilakse, premedikācija un postmedikācija pacientu ar r/r FL vai r/r DLBCL ārstēšanai

Ordspono jāievada labi hidratētiem pacientiem.

Premedikācija obligāti jāievada katrai devai 1. un 2. cikla 1. un 8. dienā, un postmedikācijas 1. cikla 3., 10., un 17. dienā un 2. cikla 2. dienā, kā aprakstīts 1. tabulā, lai samazinātu citokīnu atbrīvošanās sindroma (CRS) vai ar infūziju saistītu reakciju (*infusion-related reactions*, IRR) risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Premedikāciju var turpināt pēc 2. cikla 8. dienas, līdz deva tiek panesta bez CRS vai IRR. Turklāt ir ieteicama profilakse, lai samazinātu infekcijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu), audzēja līzes sindromu (*tumour lysis syndrome*, TLS) un kortikosteroīdu izraisītas kuņģa un zarnu trakta (*gastrointestinal*, GI) blakusparādības.

1. tabula. Premedikācija un postmedikācija pacientiem ar r/r FL vai r/r DLBCL

Ārstēšanas cikls un diena	Medikaments	Deva	Ievadīšana saistībā ar Ordspono infūziju
1. cikls: 1., 2., 8., 9., 15. un 16. diena	Kortikosteroīds	Deksametazons 10 mg, iekšķīgi lietojams, vai līdzvērtīgs. Izlaidiet 2., 9. un 16. dienā, ja infūzijas tiek ievadītas secīgās dienās.	12 līdz 24 stundas pirms infūzijas
	Kortikosteroīds	Deksametazons 20 mg, intravenozi lietojams	1 līdz 3 stundas pirms infūzijas
	Antihistamīns	Difenhidramīna hidrohlorīds 25 mg, iekšķīgi lietojams, vai intravenozi lietojams, vai līdzvērtīgs antihistamīns	30 līdz 60 minūtes pirms infūzijas
	Antipirētisks līdzeklis	Paracetamols 650 mg līdz 1000 mg, iekšķīgi lietojams	30 līdz 60 minūtes pirms infūzijas
1. cikls: 3., 10. un 17. diena	Kortikosteroīds	Deksametazons 10 mg, iekšķīgi lietojams, vai līdzvērtīgs	24 stundas pēc infūzijas

2. cikls: 1. diena	Kortikosteroīds	Deksametazons 10 mg, iekšķīgi lietojams, vai līdzvērtīgs	12 līdz 24 stundas pirms infūzijas
	Kortikosteroīds	Deksametazons 20 mg, intravenozi lietojams	1 līdz 3 stundas pirms infūzijas
	Antihistamīns	Difenhidramīna hidrohlorīds 25 mg, iekšķīgi vai intravenozi lietojams, vai līdzvērtīgs antihistamīns	30 līdz 60 minūtes pirms infūzijas
	Antipirētisks līdzeklis	Paracetamols 650 mg līdz 1000 mg, iekšķīgi lietojams	30 līdz 60 minūtes pirms infūzijas
2. cikls: 2. diena	Kortikosteroīds	Deksametazons 10 mg, iekšķīgi lietojams, vai līdzvērtīgs	24 stundas pēc infūzijas
2. cikls: 8. diena	Kortikosteroīds	Deksametazons 10 mg*, intravenozi lietojams	1 līdz 3 stundas pirms infūzijas
	Antihistamīns	Difenhidramīna hidrohlorīds 25 mg, iekšķīgi vai intravenozi lietojams, vai līdzvērtīgs antihistamīns	30 līdz 60 minūtes pirms infūzijas
	Antipirētisks līdzeklis	Paracetamols 650 mg līdz 1000 mg, iekšķīgi lietojams	30 līdz 60 minūtes pirms infūzijas
*Ja ar 2. cikla 1. dienas devu rodas CRS vai IRR, ievadiet deksametazonu 20 mg intravenozi nākamajai devai, līdz deva tiek panesta bez CRS vai IRR.			

Ieteicamā deva

Ieteicamā Ordspono deva ir parādīta 2. tabulā. No 1. līdz 4. ciklam ārstēšanas cikls ir 21 diena. Katru devu drīkst ievadīt tikai tad, ja tika panesta iepriekšējā deva. Par nepanesamām devām skatīt 4., 5. un 6. tabulu.

Ordspono jālieto līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

2. tabula. Ieteicamā deva

		r/r FL	r/r DLBCL	
Ārstēšanas diena		Ordspono deva		Ievadišanas norādījumi
1. cikls (pakāpeniska dozēšana)	1. diena	0,2 mg		Ievadiet Ordspono 4 stundu ilgas infūzijas veidā.
	2. diena	0,5 mg		
	8. diena	2 mg		
	9. diena	2 mg		
	15. diena	10 mg		
	16. diena	10 mg		
No 2. līdz 4. ciklam^a	1. diena	80 mg	160 mg	Ievadiet Ordspono 4 stundu ilgas infūzijas veidā 2. cikla 1. dienā. Ja infūzija tiek panesta, visām nākamajām devām, sākot ar 2. cikla 8. dienu, infūzijas laiku var samazināt līdz 1 stundai.
	8. diena	80 mg	160 mg	
	15. diena	80 mg	160 mg	
Uzturēšana (reizi 2 nedēļās)	Sāciet 1 nedēļu pēc	160 mg	320 mg	Ievadiet Ordspono 1 stundu ilgas infūzijas veidā reizi

		r/r FL	r/r DLBCL	
	4. cikla beigām			divās nedēļās līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.
Uzturēšana (reizi 4 nedēļās)	Ja pacientam ir pilnīga atbildes reakcija (<i>complete response</i> , CR) 9. mēnešus, ievadiet Ordspono uzturošo devu reizi 4 nedēļās	160 mg	320 mg	Ievadiet Ordspono 1 stundu ilgas infūzijas veidā reizi četrās nedēļās līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.
r/r FL = recidivējoša vai refraktāra folikulāra limfoma; r/r DLBCL = recidivējoša vai refraktāra difūza lielo B šūnu limfoma (<i>relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i>) ^a No 1. līdz 4. ciklam ārstēšanas cikls ir 21 diena				

Ieteikumi Ordspono terapijas atsākšanai pēc devas aizkaves pacientiem ar r/r FL vai r/r DLBCL

3. tabulā sniegti ieteikumi terapijas atsākšanai pēc devas aizkaves. Ieteikumus par terapijas atsākšanu pēc devas aizkavēm, kas saistīta ar CRS, skatīt 4. tabulā vai devas aizkavēm, kas saistītas ar IRR vai TLS, skatiet 6. tabulā.

3. tabula. Ieteikumi Ordspono terapijas atsākšanai pēc devas aizkaves

Cikls	Diena	Pēdējā ievadītā deva	Laiks kopš pēdējās devas ievadīšanas	Nākamās devas lietošana
1.	1.	0,2 mg	Vairāk nekā 3 dienas	Atsāciet no 0,2 mg (1. cikla 1. diena)
	2.	0,5 mg	Mazāk nekā 2 nedēļas	Ievadiet nākamo plānoto devu ^a
			2 nedēļas vai ilgāk	Atsāciet no 0,2 mg (1. cikla 1. diena)
	8. un 9.	2 mg	Mazāk nekā 3 nedēļas	Ievadiet nākamo plānoto devu ^a
			No 3 līdz 4 nedēļām	Ievadiet 2 mg (1. cikla 9. diena), pēc tam atjaunojiet plānoto ārstēšanas grafiku.
			Vairāk nekā 4 nedēļas	Atsāciet no 0,2 mg (1. cikla 1. diena)
	15. un 16.	10 mg	Mazāk nekā 3 nedēļas	Ievadiet nākamo plānoto devu ^a
			No 3 līdz 5 nedēļām	Ievadiet 10 mg (1. cikla 16. diena), pēc tam atjaunojiet plānoto ārstēšanas grafiku.
			Vairāk nekā 5 nedēļas	Atsāciet no 0,2 mg (1. cikla 1. diena)
No 2. līdz 4.	1., 8., 15.	- r/r FL: 80 mg - r/r DLBCL: 160 mg	Mazāk nekā 7 nedēļas	Ievadiet nākamo plānoto devu ^a
			No 7 līdz 10 nedēļām	Ievadiet 10 mg (1. cikla 16. diena), pēc tam atjaunojiet plānoto ārstēšanas grafiku.
			Vairāk nekā 10 nedēļas	Atsāciet no 0,2 mg (1. cikla 1. diena)

Uzturēšana	Reizi 2 nedēļās VAI Reizi 4 nedēļās pēc CR saglabāšan ās 9 mēnešus	• r/r FL: 160 mg • r/r DLBCL: 320 mg	Mazāk nekā 7 nedēļas	Ievadiet nākamo plānoto devu ^a
			No 7 līdz 10 nedēļām	Ievadiet 10 mg (1. cikla 16. diena), pēc tam atjaunojiet plānoto ārstēšanas grafiku.
			Vairāk nekā 10 nedēļas	Atsāciet no 0,2 mg (1. cikla 1. diena)

PIEZĪME. Ievadiet premedikāciju un postmedikāciju saskaņā ar 1. tabulu.
r/r FL = recidivējoša vai refraktāru folikulāru limfoma; r/r DLBCL = recidivējoša vai refraktāra difūza lielu B šūnu limfoma (*relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma*)
^a Saskaņā ar 2. tabulu atsāciet ārstēšanas grafiku, neizlaižot devas.

Nevēlamo blakusparādību pārvaldība, ārstējot pacientus ar r/r FL vai r/r DLBCL

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

CRS jāidentificē, pamatojoties uz klīnisko ainu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāizvērtē un jāārstē citi drudža, hipoksijas un hipotensijas cēloņi. Ja ir aizdomas par CRS, uz laiku pārtrauciet Ordspono lietošanu, līdz CRS izzūd. CRS jāpārvalda saskaņā ar 4. tabulā sniegtajiem ieteikumiem. Jālieto atbalstoša CRS terapija, kas var ietvert intensīvu aprūpi smaga vai dzīvībai bīstama CRS ārstēšanai.

Ja rodas 1., 2. vai 3. pakāpes CRS, pirms nākamās Ordspono devas ir jāievada premedikācija un pacienti ir jānovēro biežāk. Papildinformāciju par premedikāciju skatiet 1. tabulā.

4. tabula. Ieteikumi citokīnu atbrīvošanās sindroma pārvaldībai

Pakāpe ^a	Esošie simptomi	Darbības
1. pakāpe	Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$	• Pārtrauciet Ordspono infūziju. • Pārvaldiet saskaņā ar pašreizējām prakses vadlīnijām. Lielāka vecuma, blakusslimību, drudža gadījumā, kas ir rezistents pret pret drudža līdzekļiem, apsveriet deksametazona^b un/vai tocilizumaba^c lietošanu. • Atsāciet, kad CRS klīniskie simptomi izzūd.^d
2. pakāpe	Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ar: hipotensiju, kam nav nepieciešami vazopresori un/vai hipoksija, kam nepieciešama zemas plūsmas skābekļa padeve ^e , izmantojot nazālo kanulu vai aerosolu	• Pārtrauciet Ordspono infūziju un ievadiet deksametazonu^b un/vai tocilizumabu^c. • Atsāciet, kad CRS klīniskie simptomi izzūd.^d • Nākamās Ordspono devas ievadīšanas laikā veiciet biežāku novērošanu un apsveriet hospitalizāciju. • Atkārtotu 2. pakāpes CRS gadījumā veiciet pārvaldību atbilstoši 3. pakāpes CRS.
3. pakāpe	Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ar: Hipotensija, kam nepieciešama vazopresora lietošana (ar vazopresīnu vai bez tā) un/vai hipoksija, kam nepieciešama augstas plūsmas skābekļa padeve ^e , izmantojot nazālo kanulu, sejas masku, augstas skābekļa padeves masku vai Venturi masku.	• Pārtrauciet Ordspono infūziju, ievadiet deksametazonu^f un/vai tocilizumabu^c un nodrošiniet atbalstošu terapiju, kas var ietvert intensīvu aprūpi. • Kad CRS klīniskie simptomi izzūd, nākamajai Ordspono devai jābūt vismaz 5 dienas pēc iepriekšējās devas šādi: • Hospitalizējiet nākamajai Ordspono devai. • CRS, kas rodas 1. cikla 1. dienā vai 1. cikla 2. dienā, attiecīgi jāatkārto Ordspono 0,2 mg vai 0,5 mg devas; • CRS, kas rodas 1. cikla 8. dienā vai vēlāk, samaziniet pēdējo saņemto devu līdz 50 %. • Ja nenotiek atkārtotāšanās, pabeidziet devas

Pakāpe ^a	Esošie simptomi	Darbības
		paaugstināšanu (ja piemērojams) un turpiniet ievadīšanu saskaņā ar 2. tabulu. - Ja CRS atkārtojas, veiciet pārvaldību saskaņā ar norādījumiem šajā tabulā; Ja CRS ir refraktāra pret deksametazonu un tocilizumabu: - Apsveriet alternatīvu anti-citokīnu terapiju un/vai alternatīvu imūnnomācošu terapiju.
4. pakāpe	Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ar: hipotensiju, kam nepieciešama vairāku vazopresoru lietošana (izņemot vazopresīnu) un/vai hipoksiju, kam nepieciešams skābeklis ar pozitīvu spiedienu (piem., CPAP, BiPAP, intubācija un mehāniska ventilācija).	- Pastāvīgi pārtrauciet Ordspono lietošanu. - Pārvaldīt CRS, ievadot deksametazonu^f un/vai tocilizumabu^c, un nodrošināt atbalstošu terapiju, kas var ietvert intensīvu aprūpi. Ja CRS ir refraktāra pret deksametazonu un tocilizumabu: - Apsveriet alternatīvu anti-citokīnu terapiju un/vai alternatīvu imūnnomācošu terapiju.
^a Pamatojoties uz Amerikas Biedrības transplantācijai un šūnu terapijai (<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>, ASTCT) konsensa gradāciju CRS (Lee et al., 2019). ^b Deksametazons jāievada 10–20 mg dienā intravenozi (vai līdzvērtīgi). ^c Tocilizumabs 8 mg/kg intravenozi 1 stundas laikā (nepārsniedzot 800 mg vienā devā), kā nepieciešams CRS pārvaldībai. ^d Ja notiek devas aizkavēšana, skatiet informāciju par Ordspono lietošanas atsākšanu 3. tabulā. ^e Zemas plūsmas skābekļa padeve definēta kā skābeklis, kas piegādāts < 6 l/minūtē: augstas plūsmas skābekļa padeve definēta kā skābeklis, kas piegādāts ≥ 6 l/minūtē. ^f Deksametazons jāievada 10–20 mg intravenozi ik pēc 6 stundām.		

Neiroloģiska toksicitāte

Pie pirmajām neiroloģiskas toksicitātes, tostarp ICANS, pazīmēm apsveriet neiroloģisku izvērtēšanu un izslēdziet citus neiroloģisko simptomu cēloņus. Nodrošiniet atbalstošu terapiju, kas var ietvert intensīvo aprūpi.

5. tabulā sniegtas rekomendācijas ICANS pārvaldībai. 6. tabulā papildus citām nevēlamajām blakusparādībām iekļautas rekomendācijas neiroloģiskas toksicitātes pārvaldībai, izņemot ICANS.

5. tabula. Rekomendācijas ICANS pārvaldībai

Pakāpe ^{a,b}	Esošie simptomi ^b	Darbības
1. pakāpe	ICE rādītājs ^c 7-9 vai nomākts apziņas līmenis: pamostas spontāni	Apturiet Ordspono ievadīšanu līdz ICANS simptomu izzušanai.^d - Atbalstošā aprūpe: - uzraugiet neiroloģiskos simptomus; - apsveriet neirologa konsultāciju un attēlveidošanu atbilstoši klīniskajām indikācijām; - apsveriet krampju profilaksi ar nesedatīvām pretkrampju zālēm (piem., levetiracetāmu). - Apsveriet deksametazona lietošanu.

Pakāpe ^{a,b}	Esošie simptomi ^b	Darbības
		Ja ir CRS, ārstējiet arī ar tocilizumabu. ^e
2. pakāpe	ICE rādītājs ^c 3-6 vai nomākts apziņas līmenis: pamostas, sadzirdot balsi	Apturiet Ordspono ievadīšanu līdz ICANS simptomu izzušanai. ^d - Atbalstošā aprūpe atbilstoši 1. pakāpei. 1 deksametazona 10 mg deva intravenozi un atkārtoti novērtējiet. Atkārtojiet ik pēc 6 līdz 12 stundām, līdz simptomu izzušanai vai sākumstāvoklim. Ja ir CRS, ārstējiet arī ar tocilizumabu.^e
3. pakāpe	ICE rādītājs ^c 0-2 vai nomākts apziņas līmenis: pamostas tikai pēc taktilas stimulēšanas, vai krampji, vai nu: - jebkādi klīniski nozīmīgi fokāli vai ģeneralizēti krampji, kas ātri pāriet; vai - elektroencefalogrammā (EEG) redzami krampjiem raksturīgi signāli, kas izzūd pēc intervences; vai paaugstināts intrakraniālais spiediens: neiroloģiskā attēldiagnostikā redzama fokāla/lokāla tūska	Neatgriezeniski pārtrauciet Ordspono ievadīšanu. - Atbalstošā aprūpe atbilstoši 1. pakāpei. - Deksametazons 10 mg intravenozi ik pēc 6 stundām vai metilprednizolons 1 mg/kg intravenozi ik pēc 12 stundām.^f Ja ir CRS, ārstējiet arī ar tocilizumabu.^e
4. pakāpe	ICE rādītājs ^c 0 vai nomākts apziņas līmenis, vai nu: - pacients nereaģē uz kairinājumiem, vai arī ir nepieciešama intensīva vai atkārtota taktila stimulēšana, lai pacientam atjaunotos apziņa; vai - ir stupors vai koma; vai krampji; vai nu: - dzīvībai bīstami ilgstoši krampji (> 5 minūtes); vai - atkārtoti klīniski vai pēc elektroizlādes redzami krampji bez sākotnējā stāvokļa atjaunošanās starp lēkmēm; vai	Neatgriezeniski pārtrauciet Ordspono ievadīšanu. - Apsveriet aprūpi intensīvās terapijas nodaļā atbilstoši klīniskajām indikācijām, apsveriet mehānisku ventilāciju elpceļu aizsardzībai. - Atbalstošā aprūpe atbilstoši 1. pakāpei. - Liela kortikosteroīdu deva.^{f,g} - Ja paaugstināts intrakraniālais spiediens (ICP)/galvas smadzeņu tūska, ievērojiet standarta aprūpes pasākumus, lai kontrolētu ICP; apsveriet neiroķirurga konsultāciju. Ja ir CRS, ārstējiet arī ar tocilizumabu.^e

Pakāpe ^{a,b}	Esošie simptomi ^b	Darbības
	ar motorajām funkcijām saistītas atrades: - dziļš fokāls motors vājums, piemēram, hemiparēze vai paraparēze; vai paaugstināts intrakraniālais spiediens (ICP)/galvas smadzeņu tūska ar tādām pazīmēm/simptomiem kā: - difūza galvas smadzeņu tūska neiroloģiskā attēldiagnostikā; - decerebrācijai vai dekortikācijai raksturīga poza; vai - VI kraniālā nerva parēze; vai - papilas tūska; vai - Kušinga triāde	
^a	Novērtējiet ICANS saskaņā ar ASTCT ICANS vienprātīgo klasifikāciju.	
^b	ICANS pakāpi nosaka pēc smagākā notikuma (ICE rādītājs, apziņas līmenis, krampji, motorās funkcijas traucējumi, paaugstināts ICP/galvas smadzeņu tūska), kas nav attiecināms uz kādu citu iemeslu.	
^c	Ja pacientam var atjaunot apziņas līmeni un veikt ICE novērtēšanu, novērtējiet: orientēšanos (orientēts uz gadu, mēnesi, pilsētu, slimnīcu = 4 punkti); priekšmetu nosaukšanu (nosauciet 3 objektus, piemēram, norādiet uz pulksteni, pildspalvu, pogu = 3 punkti); komandu izpildi (piemēram, “parādiet man 2 pirkstus” vai “aizveriet acis un izbāziet mēli” = 1 punkts); rakstīšanu (spēja uzrakstīt standarta teikumu = 1 punkts); un uzmanību (skatīt atpakaļ no 100 pa desmit = 1 punkts). Ja pacientam nav iespējams atjaunot apziņas līmeni un nevar veikt ICE novērtējumu (4. pakāpes ICANS) = 0 punkti.	
^d	Ja ir aizkavēta devas lietošana, informāciju par Ordspono lietošanas atsākšanu pēc devas aizkaves skatiet 3. tabulā.	
^e	Tocilizumabs 8 mg/kg intravenozi 1 stundas laikā (nepārsniedziet 800 mg/uz devu).	
^f	Pretsēnīšu profilakse ir ieteicama pacientiem, kuri saņem kortikosteroīdus CRS un/vai neiroloģiskās toksicitātes ārstēšanai atbilstoši klīniskajām indikācijām.	
^g	Piemēram, metilprednizolons 1000 mg/dienā intravenozi 3 dienas, kam seko strauja devas samazināšana.	

Citas nevēlamās blakusparādības

6. tabula. Devas pielāgošana citām nevēlamām blakusparādībām

Nevēlama reakcija	Smaguma pakāpe	Ordspono devas izmaiņas
Ar infūziju saistītas reakcijas	2. pakāpe	Pārtrauciet un pienācīgi pārvaldiet. Atsāciet ar 50 % infūzijas ātrumu un palieliniet to atbilstoši panesamībai.
	3. pakāpe	Pārtrauciet un pārvaldiet saskaņā ar standarta klīnisko praksi. Pēc notikuma izzušanas pagaidiet 24 stundas un atkārtojiet devu (samaziniet par 50 % devām ≥ 2 mg).
	4. pakāpe	Pārtrauciet pastāvīgi.
Infekcijas	No 1. līdz 4. pakāpei	Pārtrauciet Ordspono lietošanu pacientiem ar aktīvu infekciju, līdz infekcija izzūd. ^a

Nevēlama reakcija	Smaguma pakāpe	Ordspono devas izmaiņas
		4. pakāpes gadījumā apsveriet pastāvīgu Ordspono lietošanas pārtraukšanu. ^a
Neiroloģiskā toksicitāte, izņemot ICANS	2. ^b un 3. pakāpe	Pārtrauciet Ordspono lietošanu līdz neiroloģiskās toksicitātes simptomi uzlabojas līdz 1. pakāpei vai sākumstāvoklim. Nodrošiniet atbalstošo terapiju un apsveriet neiroloģisko novērtēšanu.
	4. pakāpe	Pārtrauciet pastāvīgi Ordspono lietošanu.
Audzēja līzes sindroms	3. un 4. pakāpe	Pārtrauciet Ordspono lietošanu un pārvaldiet saskaņā ar standarta klīnisko praksi. Pēc pilnīgas izzušanas: - devām $\leq 0,5$ mg atsāciet no 0,2 mg (1. cikla 1. dienas). Ja atkārtošanās nenotiek, turpiniet ar devu grafiku saskaņā ar 2. tabulu; - devām ≥ 2 mg atsāciet ar 50 % no pēdējās saņemtās devas. Ja atkārtošanās nenotiek, turpiniet ar devu grafiku saskaņā ar 2. tabulu, neizlaižot devas; - Ja TLS atkārtojas, rīkojieties saskaņā ar norādījumiem šajā tabulā. Uzturiet vismaz 2 dienas starp secīgām devām līdz 1. cikla beigām.
Neitropēnija	Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits mazāks par $0,5 \times 10^9/l$	Pārtrauciet Ordspono lietošanu, līdz absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir $0,5 \times 10^9/l$ vai augstāks. ^a
Trombocitopēnija	Trombocītu skaits mazāks par $50 \times 10^9/l$	Pārtrauciet Ordspono lietošanu, līdz trombocītu skaits ir $50 \times 10^9/l$ vai augstāks. ^a
Citas nevēlamās blakusparādības	Citas 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības	Pārtrauciet Ordspono lietošanu, līdz pilnīgai izzušanai, izzušanai līdz 1. pakāpei vai sākumstāvoklim, pēc tam turpiniet devu. ^a
	Citas 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības	Pārtrauciet pastāvīgi. Pacienti ar pārejošām 4. pakāpes laboratorijas patoloģijām var atsākt ārstēšanu ^a pēc izzušanas līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim.
Nevēlamās blakusparādības tika novērtētas, pamatojoties uz Nacionālā Vēža institūta Kopējās terminoloģijas kritērijiem nevēlamām notikumiem (NCI-CTCAE) versiju 4.03 pētījumā 1333 un versiju 5.0 pētījumā 1625.		
^a Ja radās devas aizkave, ieteikumus par Ordspono lietošanas atsākšanu pēc devas aizkaves skatīt 3. tabulā.		
^b Pirms lēmuma pārtraukt Ordspono lietošanu, jāapsver neiroloģiskās toksicitātes veids.		

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. Ordspono nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns > 3 līdz 10 x ANR un jebkāds ASAT). Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem devas ieteikumus nevar sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ordspono drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ordspono ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

- Pirmais Ordspono cikls tiek ievadīts 4 stundu ilgās infūzijas veidā. Ja Ordspono tiek panests 2. cikla 1. dienā, infūzijas laiku var samazināt līdz 1 stundai visām turpmākajām devām. Skatiet 2. tabulu.
- Ordspono jāievada intravenozas infūzijas veidā caur speciālu infūzijas sistēmu.
- Ordspono nedrīkst ievadīt intravenozas vai bolus injekcijas veidā.
- Premedikāciju un posmedikāciju skatīt 1. tabulā.
- Nepanesamām devām pārvaldības norādījumus skatiet 4., 5. un 6. tabulā.

Ordspono jāatšķaida, izmantojot aseptisku metodi.

Ieteikumus par Ordspono atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā. Caurulīšu sistēmas saderīgie materiāli arī ir aprakstīti 6.6. apakšpunktā. Ieteicams izmantot 0,2 mikronu vai 5 mikronu poliētersulfona (PES) filtru.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs. Ja albumīna (cilvēka) šķīdumu lieto gadījumos, kas ieteikti 6.6. apakšpunktā, skaidri jāreģistrē nosaukums un sērijas numurs, lai nodrošinātu pilnīgu izsekojamību.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS) un ar infūziju saistītas reakcijas (IRR)

Ordspono var izraisīt citokīnu atbrīvošanās sindromu (CRS), kas var būt nopietns vai dzīvībai bīstams (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskās CRS pazīmes un simptomi ietvēra, bet neaprobežojās ar drudzi, hipotensiju, hipoksiju, tahikardiju, drebuļus, aizdusu un galvassāpes. CRS notikumi galvenokārt radās 1. cikla laikā. Pārejoša aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās tika novērota pacientiem ar CRS. CRS uzraudzības un pārvaldības norādījumus skatiet 4.2. un 4.8. apakšpunktos.

Jāuzsāk terapiju saskaņā ar Ordspono devas palielināšanas grafiku, premedikāciju jāievada, lai samazinātu CRS risku, un atbilstoši jāuzrauga pacientus attiecībā uz iespējamu CRS pēc Ordspono lietošanas. Tika noteikts devas palielināšanas grafiks un premedikācija, lai mazinātu CRS risku, un tas ir jāievēro (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CRS uzraudzīšana un pārvaldība

Pacienti jāuzrauga, vai Ordspono ievadīšanas laikā un pēc tam nerodas CRS pazīmes un simptomi, lai varētu nodrošināt tūlītēju pārvaldību, un viņiem jāpaliek kvalificētas veselības aprūpes iestādes tuvumā vismaz 24 stundas pēc katras devas ievadīšanas Ordspono devas palielināšanas režīma ietvaros

un pēc pirmās pilnās devas. Pēc pirmajām CRS pazīmēm pacients ir nekavējoties jānovērtē hospitalizācijai, pārvaldiet tos saskaņā ar norādījumiem, kas sniegti 4. tabulā, un ievadiet atbalstošo aprūpi; pārtrauciet uz laiku vai pilnībā Ordspono lietošanu, pamatojoties uz smagumu. Pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja jebkurā laikā parādās CRS pazīmes vai simptomi.

Pacienti, kuriem rodas CRS (vai citas nevēlamas reakcijas, kas pasliktina apziņu), jānovērtē un jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un atturēties no smagu vai potenciāli bīstamu mehānismu apkalpošanas līdz tā izzušanai (skatiet 4.7. sadaļu).

Dažas ar infūziju saistītu reakciju (*infusion-related reactions*, IRR) izpausmes var būt klīniski neatšķiramas no CRS izpausmēm. IRR gadījumā uz laiku pārtrauciet, palēniniet infūzijas ātrumu vai pilnībā pārtrauciet Ordspono lietošanu, pamatojoties uz reakcijas smagumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smagas infekcijas

Ordspono var izraisīt smagas vai letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Smagu infekciju uzraudzīšana un pārvaldība

Pacientus ir jāuzrauga pirms ārstēšanas ar Ordspono un tās laikā, vai pacientiem nerodas iespējamās bakteriālas, sēnīšu un jaunas vai atkārtoti aktivizējušās vīrusu infekcijas, un atbilstoši tās jāārstē. Ordspono nedrīkst ievadīt aktīvas infekcijas klātbūtnē. Apsverot Ordspono lietošanu pacientiem ar atkārtotām vai hroniskām infekcijām anamnēzē, jāievēro piesardzība. Ievadiet profilaktiskos antibakteriālos līdzekļus pēc vajadzības.

Visiem pacientiem ieteicama *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (PJP) profilaktiska ārstēšana. Pacientiem ar herpes vīrusu infekcijām un citomegalovīrusa (CMV) infekcijām anamnēzē ieteicama profilaktiska ārstēšana. Pacientiem ar pozitīvu B hepatīta virsmas antigēnu, B hepatīta kodola antivielu un/vai izmērāmu vīrusu slodzi ieteicama pretvīrusu ārstēšana. Intravenoza imūnglobulīna (IVIG) ievadīšana jāapsver saskaņā ar vadlīnijām.

Ārstēšanas ar Ordspono laikā ir ziņots par febrilo neitropēniju. Febrilās neitropēnijas gadījumā pacienti ir jānovērtē attiecībā uz infekciju un tā jāpārvalda ar antibiotikām, šķidrumiem un situ atbalstošo aprūpi saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Pārtrauciet Ordspono lietošanu uz laiku vai apsveriet pastāvīgu Ordspono lietošanas pārtraukšanu, pamatojoties uz smaguma pakāpi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neiroloģiskā toksicitāte

Pēc ārstēšanas ar Ordspono ir novērota neiroloģiskā toksicitāte, piemēram, ar imūnām efektoru šūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), afāzija, un encefalopātija, kas var būt smagas pakāpes.

Neiroloģiskās toksicitātes uzraudzīšana un pārvaldība

Pacienti ir jāuzrauga, vai nerodas neiroloģiskās toksicitātes pazīmes vai simptomi, tie jānovērtē un jāsniedz atbalstoša aprūpe, uz laiku vai pastāvīgi jāpārtrauc lietot Ordspono, pamatojoties uz smaguma pakāpi (skatiet 4.2. apakšpunktu)

Pacientiem jāsniedz norādījumi vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja parādās neiroloģiskas toksicitātes pazīmes vai simptomi.

Audzēja līzes sindroms (*Tumour lysis syndrome*, TLS)

TLS ir ziņots pacientiem, kas saņem odronekstamabu (skatiet 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar lielu audzēja slodzi, strauju audzēju izplatību vai nieru funkcijas traucējumiem ir lielāks audzēja līzes sindroma risks. Pacientiem par palielinātu TLS risku pirms odronekstamaba ievadīšanas jānodrošina atbilstoša hidratācija un profilaktiski antihiperurēmijas līdzekļi (piemēram, allopurinols vai rasburikāze).

TLS uzraudzīšana un pārvaldība

Pacienti ir jāuzrauga, vai nerodas TLS pazīmes un simptomi, tostarp asins bioķīmijā, un jebkādas novirzes ir nekavējoties jāpārvalda.

Pneimonīts/interstiāla plaušu slimība (*Interstitial lung disease, ILD*)

Pacientiem, kuri saņem odronekstamabu, ziņots par pneimonītu/ILD, kas var būt dzīvībai bīstams vai letāls, un tas jāņem vērā, ja rodas elpceļu simptomi bez jebkāda izraisītāja patogēna.

Pacienta kartīte

Pacienta kartītē apraksta biežākos CRS un neiroloģiskās toksicitātes, tostarp ICANS, pazīmes un simptomus un sniedz norādījumus, kad pacientam nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Ārstam, kurš izraksta zāles, ar pacientu jāpārrunā Ordspono terapijas riski. Pacientiem jāiedod Pacienta kartīte, jāinstruē to vienmēr nēsāt līdzī un uzrādīt visiem saviem veselības aprūpes sniedzējiem.

Imunizācija

Dzīvas un/vai dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaikus ar Ordspono. Pētījumi pacientiem, kuri nesen saņēmuši dzīvas vakcīnas, nav veikti.

Palīgvielas

Šīs zāles satur polisorbātu 80, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Ārstēšanas ar Ordspono uzsākšana izraisa pārejošu citokīnu palielināšanos, kas var nomākt CYP450 enzīmu aktivitāti. Augstākais risks ir 1. cikla laikā pacientiem, kuri vienlaikus saņem CYP450 substrātus, īpaši ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, varfarīnu, ciklosporīnu vai teofilīnu). Uzsākot terapiju ar Ordspono pacientiem, kuri tiek ārstēti ar CYP450 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, jāapsver terapeitiskā uzraudzība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar Ordspono laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Dati par Ordspono lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo vai attīstības toksicitāti, lietojot odronekstamabu, nav veikti. Ir zināms, ka cilvēka imūnglobulīns G (IgG) šķērso placentu, tāpēc odronekstamabs var tikt pārnests no mātes uz augli, kas attīstās. Pamatojoties uz tā darbības mehānismu, odronekstamabs var izraisīt kaitējumu auglim, tostarp B šūnu limfocitopēniju, ja to ievada grūtniecei (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ordspono nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kas nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav informācijas par odronekstamaba klātbūtni cilvēka pienā, ietekmi uz zīdaini, kas barots ar krūti, vai ietekmi uz piena veidošanos. Ir zināms, ka cilvēka IgG var izdalīties cilvēka pienā. Sievietēm jāiesaka nebarot bērnu ar krūti ārstēšanas ar Ordspono laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās devas, jo bērnam, kas barots ar krūti, ir iespējams nopietnu nevēlamu blakusparādību risks.

Fertilitāte

Dati par odronekstamaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrādīja kaitīgu ietekmi uz tēviņu vai mātišu reproduktīvajiem orgāniem vai fertilitātes parametriem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ordspono maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti, kuriem rodas CRS (vai citas nevēlamas reakcijas, kas pasliktina apziņu), jānovērtē un jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un atturēties no smagu vai potenciāli bīstamu mehānismu apkalpošanas līdz tā izzušanai.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (54 %), neitropēnija (41 %), pireksija (39 %), anēmija (38 %), trombocitopēnija (27 %), caureja (24 %) un COVID-19 (22 %).

Visbiežākās smagās (NCI CTCAE ≥ 3 . pakāpe) nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (34 %), anēmija (19 %), trombocitopēnija (13 %), limfopēnija (12 %), pneimonija (10 %), leukopēnija (9 %), COVID-19 (8 %), hipokaliēmija (6 %) un hiperglikēmija (5 %).

Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (14 %), pneimonija (9 %), Covid-19 (9 %) un pireksija (6 %).

Ordspono infūzijas pārtraukšanas biežums nevēlamu blakusparādību dēļ bija 16 %.

Ārstēšanas pārtraukšanas biežums nevēlamu blakusparādību dēļ bija 14 %. Nevēlamās blakusparādības, kas izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu bija COVID-19 (2,4 %), pneimonija (1,3 %) un encefalopātija (0,8 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ja vien nav norādīts citādi, nevēlamo blakusparādību biežums ir balstīts uz visu cēloņu blakusparādību biežumu, kas identificēts drošuma apkopojumā par 372 pacientu populāciju, kuri saņēma odronekstamabu kā vienu līdzekli divos atklātos, daudzcentru pētījumos (pētījums 1333 un pētījums 1625), tostarp 153 pacientiem ar r/r FL un 219 pacientiem ar r/r DLBCL. Mediānā odronekstamaba iedarbība bija 20,4 nedēļas (diapazonā: no 0,4 līdz 195,7 nedēļām) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Izstrādes laikā tika izmantoti divi dažādi devas palielināšanas režīmi. Palielināšanas režīms tika mainīts, lai mazinātu CRS risku pēc tam, kad tika iekļauti 175 pacienti (74 ar r/r FL un 101 ar r/r DLBCL). Dati par CRS un IRR ir ziņoti 197 pacientiem (79 ar r/r FL un 118 ar r/r DLBCL), kuri saņēma ieteicamo devas palielināšanas režīmu.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas tālāk esošajā 7. tabulā pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas (SOC) un biežuma kategorijām. Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir parādītas dilstošā secībā pēc biežuma saskaņā ar standarta aprūpi un norādīts vēlamais termiņš.

7. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas ārstēti ar Ordspono

Orgānu sistēmu klase vēlamais termiņš	Visas pakāpes	3. vai 4. pakāpe
Infekcijas un infestācijas		
Covid-19 infekcija ^a	Ļoti bieži	Bieži
Pneimonija ^b	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Citomegalovīrusa infekcija ^c	Ļoti bieži	Bieži
Augšējo elpceļu infekcija ^d	Ļoti bieži	Retāk
Urīnceļu infekcija	Ļoti bieži	Bieži
Herpes vīrusa infekcija ^e	Ļoti bieži	Bieži
Elpceļu infekcija ^f	Bieži	Bieži
Sēnīšu infekcija ^g	Bieži	Retāk
Sinusīts	Bieži	Retāk
Sepse ^h	Bieži	Bieži
Bakterēmija	Bieži	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Anēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Neitropēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Trombocitopēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Leikopēnija	Ļoti bieži	Bieži
Limfopēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Febrilā neitropēnija	Bieži	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi		
Citokīnu atbrīvošanās sindroms ⁱ	Ļoti bieži	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Hipokaliēmija	Ļoti bieži	Bieži
Samazināta apetīte	Ļoti bieži	Retāk
Hiperglikēmija	Ļoti bieži	Bieži
Hiponatriēmija	Ļoti bieži	Bieži
Hipofosfatēmija	Ļoti bieži	Bieži
Hipomagnēmija	Bieži	Nav ziņots
Hipoalbuminēmija	Bieži	Retāk
Audzēja līzes sindroms	Retāk	Retāk
Psihiskie traucējumi		
Bezmiegs	Ļoti bieži	Retāk
Mentālā stāvokļa izmaiņas ^j	Bieži	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi		
Galvassāpes	Ļoti bieži	Retāk
Perifēra neiropātija	Bieži	Retāk
Afāzija ^k	Retāk	Retāk
Neirotoksicitāte	Retāk	Retāk

Orgānu sistēmu klase vēlamais termiņš	Visas pakāpes	3. vai 4. pakāpe
Imūno efektoru šūnu saistītais neirotoksicitātes sindroms ¹	Retāk	Nav ziņots
Sirds funkcijas traucējumi		
Tahikardija	Bieži	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Hipotensija	Ļoti bieži	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Klepus	Ļoti bieži	Nav ziņots
Dispnoja	Ļoti bieži	Retāk
Intersticiālā plaušu slimība	Bieži	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Caureja	Ļoti bieži	Bieži
Slikta dūša	Ļoti bieži	Retāk
Sāpes vēderā ^m	Ļoti bieži	Bieži
Aizcietējums	Ļoti bieži	Nav ziņots
Vemšana	Ļoti bieži	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Izsitumi ⁿ	Ļoti bieži	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Skeleta un muskuļu sāpes	Ļoti bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Pireksija	Ļoti bieži	Bieži
Nogurums ^o	Ļoti bieži	Bieži
Tūska ^p	Ļoti bieži	Bieži
Izmeklējumi		
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	Bieži
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	Bieži
Paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis	Bieži	Bieži
Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	Bieži	Bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
Ar infūziju saistītas reakcijas ⁱ	Ļoti bieži	Bieži
Nevēlamās blakusparādības tika vērtētas, pamatojoties uz Nacionālā Vēža institūta Kopējās terminoloģijas kritērijiem nevēlamiem notikumiem (NCI-CTCAE) versiju 4.03 pētījumā 1333 un versiju 5.0 pētījumā 1625. CRS tika vērtēts pēc Amerikas Biedrības transplantācijai un šūnu terapijai (ASTCT) konsensa kritērijiem (Lee et al., 2019). ^a Ietver Covid-19 un Covid-19 pneimoniju. ^b Ietver baktēriju, sēnīšu un vīrusu pneimoniju, ieskaitot CMV un PJP. ^c Ietver CMV infekcijas, reaktivācijas un virēmiju.		

Orgānu sistēmu klase vēlamais termins	Visas pakāpes	3. vai 4. pakāpe
d	Ietver nazofaringītu, augšējo elpceļu infekciju un vīrusu augšējo elpceļu infekciju.	
e	Ietver herpes vīrusa infekciju un herpes zoster.	
f	Ietver baktēriju un vīrusu infekcijas.	
g	Ietver sistēmiskas, gļotādu un ādas sēnīšu infekcijas.	
h	Ietver bakteriālu sepsi, pseidomonālo sepsi, sepsi un septisko šoku.	
i	Par CRS un IRR notikumiem tika ziņots pēc pētnieka ieskatiem, pamatojoties uz notikuma laiku no infūzijas sākuma. Dati par šiem notikumiem ziņoti pacientiem, kas ārstēti ar ieteicamo devu palielināšanas režīmu (N = 197).	
j	Ietver mentālā stāvokļa izmaiņas, kognitīvos traucējumus, encefalopātiju, miegainību, apjukuma stāvokli, uzmanības traucējumus un dezorientācijas traucējumus.	
k	Ietver afāziju un dizartriju.	
l	Ar imūnajām efekora šūnām saistītās encefalopātijas (ICE) rezultāts netika veikts sistemātiski	
m	Ietver vēdera uzpūšanos, diskomfortu vēderā, sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā un sāpes vēdera augšdaļā.	
n	Ietver dermatītu, eritēmu, makulopapulārus izsitumus, niezošus izsitumus un toksiskus ādas izsitumus.	
o	Ietver astēniju, nogurumu, nespēku un letarģiju.	
p	Ietver lokalizētu tūsku, ģeneralizētu tūsku un plaušu tūsku.	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

Pacientiem ar r/r FL, kuri tika ārstēti ar ieteicamo devas palielināšanas režīmu, CRS rādītājs bija 58 %, ieskaitot 1. pakāpes CRS (47 %), 2. pakāpes CRS (10 %) un 3. pakāpes CRS (1,3 %). Atkārtota CRS radās 32 % pacientu ar r/r FL. Pacientiem ar r/r DLBCL, kuri ārstēti ar ieteicamo devas palielināšanas režīmu, CRS rādītājs bija 52%, ieskaitot 1. pakāpes CRS (35 %), 2. pakāpes CRS (16 %) un 3. pakāpes CRS (0,8 %). Atkārtots CRS radās 20 % pacientu ar r/r DLBCL.

Pacientiem ar r/r FL vai r/r DLBCL (kombinēta), kuri ārstēti ar ieteicamo devas palielināšanas režīmu, 24 % bija CRS pēc 1. cikla 1. vai 2. dienas, 29 % bija CRS pēc 1. cikla 8. vai 9. dienas un 26 % bija CRS pēc 1. cikla, 15. vai 16. dienas. 22 % pacientu piedzīvoja CRS, sākot no 2. cikla. 4,6 % pacientu piedzīvoja CRS, sākot no 3. cikla. Turpinot lietot Ordspono, CRS sastopamība un smaguma pakāpe samazinājās.

No pacientiem, kuriem bija CRS, 96 % bija sākotnējais CRS notikums devas palielināšanas laikā vai nu ar pirmo 80 mg devu r/r FL vai 160 mg devu r/r DLBCL; 3,7 % bija pirmais CRS notikums pēc otrās 80 mg devas r/r FL vai 160 mg devas r/r DLBCL.

Vidējais laiks līdz CRS sākumam no infūzijas beigām visās devās kombinētajā pacientu grupā, kas tika ārstēti ar ieteicamo devas palielināšanas režīmu, bija 19,8 stundas (diapazonā: no -3,4 stundām līdz 9 dienām). Vidējais laiks līdz CRS sākumam no infūzijas beigām 1. cikla 1. dienā vai 2. dienā bija 6 stundas (diapazonā: no -2,4 stundām līdz 4 dienām), 1. cikla 8. dienā vai 9. dienā bija 22 stundas (diapazonā: no 3,7 stundām līdz 5 dienām), un 1. cikla 15. dienā vai 16. dienā bija 22 stundas (diapazonā: no -3,4 stundām līdz 9 dienām). Pārejošs paaugstināts aknu enzīmu līmenis (ALAT vai ASAT > 3 x ANR) bija vienlaicīgi ar CRS 6,5 % pacientu ar CRS. Viens pacients (0,5 %) pārtrauca dalību CRS dēļ.

99 % CRS notikumu izzuda, un vidējais CRS ilgums bija 2 dienas (diapazonā: no 1 līdz 10 dienām).

24 % pacientu, kuri tika ārstēti ar ieteicamo devas palielināšanas režīmu, saņēma tocilizumabu un 26 % saņēma kortikosteroīdus un 13 % saņēma gan tocilizumabu, gan kortikosteroīdus CRS ārstēšanai.

Hospitalizācijas CRS dēļ pacientiem, kuri tika ārstēti ar ieteicamo devas palielināšanas režīmu, notika 14 % pacientu, un vidējais ilgums bija 2,0 dienas (diapazonā no 1,0 līdz 9,0 dienām).

Smagas infekcijas

No 153 pacientiem ar r/r FL, kuri saņēma Ordspono, nopietnas infekcijas radās 44 %, 3. pakāpes infekcijas bija 27 % un 4. pakāpes infekcijas bija 2,6 % pacientu. Infekcijas, kas bija letālas 90 dienu laikā pēc pēdējās devas, radās 8 % (13/153) pacientu, un no šīm infekcijām 62 % (8/13) bija Covid-19 infekcijas dēļ. Visbiežākās 3. vai augstākas pakāpes nopietnas infekcijas bija Covid-19 (9 %), pneimonija (8 %), Covid-19 pneimonija (7 %), citomegalovīrusa infekcija (3,3 %), urīnceļu infekcija (2,6 %), sepse (2,6 %) un citomegalovīrusa infekcijas reaktivācija (2,0 %).

No 219 pacientiem ar r/r DLBCL, kuri saņēma Ordspono, nopietnas infekcijas radās 33 %, 3. pakāpes infekcijas bija 20 % un 4. pakāpes infekcijas bija 0,9 % pacientu. Infekcijas, kas bija letālas 90 dienu laikā pēc pēdējās devas, radās 9 % (19/219) pacientu, un no šīm infekcijām 42 % (8/19) bija Covid-19 infekcijas dēļ. Visbiežākās 3. vai augstākas pakāpes nopietnas infekcijas bija pneimonija (10 %), Covid-19 (6 %), *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (3,7 %), sepse (3,2 %) un Covid-19 pneimonija (2,7 %).

Neiroloģiskā toksicitāte

No 372 pacientiem ar r/r FL vai r/r DLBCL kuri saņēma ORDSPONO, visbiežākās jebkuras kategorijas neiroloģiskas toksicitātes bija galvassāpes (13 %), reibonis (8 %), trauksme (4,3 %), apjukuma stāvoklis (3,5 %) un encefalopātija (3 %). 3. un 4. pakāpes neiroloģiskās nevēlamās reakcijas radās 7 % pacientu. ICANS gadījums (2. pakāpes) tika ziņots vienam pacientam (0,3 %).

Audzēja līzes sindroms

No 372 pacientiem ar r/r FL vai r/r DLBCL kuri saņēma ORDSPONO, TLS tika ziņots 0,5 % pacientu (N = 2). Abi gadījumi bija 3. pakāpes. Šiem notikumiem TLS parādīšanās notika 2. dienā un 7. dienā, un abi izzuda 2 dienu laikā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacientiem, kas saņēma Ordspono, ir ziņots par pārdozēšanu ar devu, kas divreiz lielāka par ieteikto devu. Dažiem no šiem pacientiem radās simptomi, kas atbilst zināmajiem Ordspono riskiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antineoplastiskie līdzekļi; citas monoklonālās antivielas un antivielu zāļu konjugāti, ATK kods: L01FX34

Darbības mehānisms

Odronekstamabs ir uz cilvēka IgG4 balstīta bispecifiska antivielas, kas saistās ar CD20, B šūnu virsmas antigēnu, kas atrodas uz normālām un ļaundabīgām B šūnām, un CD3, T šūnu antigēnu, kas saistīts ar T šūnu receptoru kompleksu. Vienlaicīga abu odronekstamaba grupu iesaiste izraisa sinapses veidošanos starp T šūnu un CD20 ekspresējošo šūnu, kā rezultātā notiek T šūnu aktivācija un poliklonālās citotoksiskās T šūnu atbildes reakcijas veidošanās, kā rezultātā tiek novirzīta mērķa šūnu, tostarp ļaundabīgo B šūnu, līze.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cirkulējošais B šūnu skaits

Pēc ieteicamās odronekstamaba devas ievadīšanas B šūnu mediāna samazinājās līdz nenosakāmam līmenim (< 1 šūna/mikrolitrs) līdz 4. nedēļai (2. cikla 1. diena, pēc pirmās 80 mg devas r/r FL vai 160 mg devas r/r DLBCL), ko ievadīja pacientiem, kuriem sākumstāvoklī bija nosakāmas B šūnas. B šūnu noārdīšanās saglabājās, kamēr pacienti turpināja ārstēšanu.

Citokīna koncentrācija

Tika mērīti citokīnu (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α un IFN- γ) koncentrācija serumā. Pārejoša cirkulējošo citokīnu līmeņa paaugstināšanās tika novērota pie 0,2 mg un lielākas devas. Pēc ieteicamās odronekstamaba devas palielināšanas režīma ievadīšanas 24 stundu laikā pēc katras intravenozas infūzijas tika novērota visaugstākā sistēmiskā citokīna koncentrācijas paaugstināšanās 1. ciklā, ko parasti novēroja pirmajās divās nedēļās. Paaugstinātā citokīna koncentrācija parasti atgriezās sākotnējā stāvoklī pirms nākamās infūzijas devas palielināšanas periodā (1. cikls). Pēc nākamajām devām tika novērota ierobežota citokīna izdalīšanās.

Imunogenitāte

Ārstēšanas laikā pētījumā 1625 un 1333 anti-odronekstamaba antivielas (ADA) tika konstatētas 1,5 % (6/400) pacientu. Neīrējošas antivielas netika novērotas. Nav novēroti pierādījumi par ADA ietekmi uz farmakokinētiku vai drošumu, tomēr dati joprojām ir ierobežoti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Recidivēta vai refraktāra folikulāra limfoma (r/r FL)

Ordspono efektivitāte tika novērtēta 128 pacientiem ar r/r FL (pamatojoties uz PVO 2017. gada klasifikāciju) atklātā, daudzcentru, nerandomizētā, daudzkoortu pētījumā: pētījumā 1625. Pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti ar histoloģiski apstiprinātu 1.–3.a pakāpes folikulāru limfomu, kuru slimība recidivēja vai kļuva refraktāra pēc vismaz 2 iepriekšējām sistēmiskās terapijas līnijām, tostarp anti-CD20 antivielu un alkilējošu līdzekļu. Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti ar atbilstošu kaulu smadzeņu un orgānu funkciju. Pētījumā tika izslēgti pacienti ar centrālās nervu sistēmas (CNS) iesaisti vai iepriekšēju alogēnu cilmes šūnu transplantāciju.

Pēc devas palielināšanas 1. ciklā pacienti tika ārstēti ar Ordspono 80 mg reizi nedēļā līdz 4. cikla beigām, kam sekoja 160 mg ik pēc 2 nedēļām līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacienti, kuriem saglabājās pilnīga reakcija (*complete response*, CR) 9 mēnešus, pārgāja no uzturošās devas 160 mg ik pēc 2 nedēļām uz 160 mg ik pēc 4 nedēļām.

No 128 pacientiem ar r/r FL pētījumā 1625 vidējais vecums bija 61 gads (diapazonā: no 22 līdz 84), 38 % bija 65 gadus veci vai vecāki, 53 % bija vīrieši, 62 % bija baltās rases pārstāvji, 27 % bija aziāti, 51 % ar Austrumu sadarbības onkoloģijas grupas veikspējas statusu (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*, ECOG PS) 0 un 48 % ar ECOG PS 1. Iepriekš veikto terapiju vidējais skaits bija 3 (diapazonā no 2 līdz 13), 72 % pacientu bija slimība, kas bija refraktāra pret pēdējo terapijas līniju, 74 % bija refraktāra pret anti-CD20 antivielu agrākā terapijas līnijā, un 42 % bija dubultrefraktāra (pret anti-CD20 antivielām un alkilējošiem līdzekļiem) jebkurā terapijas līnijā. Četrpadsmit procenti pacientu iepriekš saņēma PI3K inhibitoru, 13 % iepriekš saņēma lenalidomīdu kombinācijā ar rituksimabu, 26 % bija Folikulāras limfomas starptautiskā prognostiskā indeksa (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI) rādītājs 2 (vidējs) un 58 % bija FLIPI rādītājs 3 līdz 5 (augsts), 14 % bija liela apjoma slimība, 49 % bija slimības progresēšana 24 mēnešu laikā (POD24), un 30 % iepriekš bija veikta hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija (*hematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

Efektivitāte tika noteikta, pamatojoties uz primāro efektivitātes mērķa kritēriju objektīvam atbildes reakcijas rādītājam (*objective response rate*, ORR) un sekundāro mērķa kritēriju atbildes reakcijas ilgumam (*duration of response*, DOR), ko novērtēja neatkarīga centrālā pārskatīšanas komiteja (*independent central review committee*, IRC), izmantojot 2014. gada Lugāno kritērijus (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar r/r FL pētījumā 1625

Efektivitātes mērķa kritēriji	Ordspono (N = 128)
Mērķa atbildes reakcijas rādītājs % (n) (95 % TI)	80 % (103) (73, 87)
Pilnīgas atbildes reakcijas (CR) rādītājs, % (n) (95 % TI)	73 % (94) (65, 81)
Daļējas atbildes reakcijas (<i>partial response</i> , PR) rādītājs, % (n) (95 % TI)	7 % (9) (3, 13)
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)^a	N = 103
Pacienti ar notikumu, % (n)	42 % (43)
Mediāna, mēneši (95 % TI)	23 (18, NE)
Pilnīgas atbildes reakcijas ilgums (DOCR)^b	N = 94
Pacienti ar notikumu, % (n)	38 % (36)
Mediāna, mēneši (95 % TI)	25 (20, NE)
TI=ticamības intervāls; NE (<i>Not estimable</i>)=nav aplēšams.	
^a DOR tiek definēts kā laiks no dokumentētas PR vai CR sākotnējās rašanās līdz brīdim, kad pacientam rodas notikums (dokumentēta slimības progresēšana vai nāve jebkāda iemesla dēļ, atkarībā no tā, kas notiek vispirms).	
^b DOCR tiek definēts kā laiks no dokumentētas CR sākotnējās rašanās līdz brīdim, kad pacientam rodas notikums (dokumentēta slimības progresēšana vai nāve jebkāda iemesla dēļ, atkarībā no tā, kas notiek vispirms).	

Pirmais atbildes reakcijas novērtējums notika pēc 12 nedēļām. Vidējais laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai bija 2,7 mēneši (diapazonā: no 1,8 līdz 7,9 mēnešiem), un laika mediāna līdz pirmajai pilnīgai atbildes reakcijai bija 2,7 mēneši (diapazonā: no 2,3 līdz 7,9 mēnešiem).

Novērošanas mediāna DOR bija 17,6 mēneši (95 % TI: 14,8; 29 mēnešiem).

Recidivēta vai refraktāra difūza lielo B šūnu limfoma (r/r DLBCL)

Ordspono efektivitāte tika novērtēta 187 pacientiem ar r/r DLBCL (pamatojoties uz PVO 2017. gada klasifikāciju) divos atklātos, daudzcentru, nerandomizētos, daudzkohortu pētījumos: pētījumā 1625

(n = 127) un pētījumā 1333 (n = 60). Abos pētījumos piedalījās pieauguši pacienti ar r/r DLBCL pēc vismaz 2 iepriekšējām sistēmiskās terapijas līnijām, iekļaujot anti-CD20 antivielas un alkilējošu līdzekli. Pētījumā 1333 bija iekļauti pacienti, kam tika novērota progresēšana pēc CAR-T terapijas. Abos pētījumos tika iekļauti pacienti ar atbilstošu kaulu smadzeņu un orgānu funkciju. Abos pētījumos tika izslēgti pacienti ar centrālās nervu sistēmas (CNS) iesaisti vai iepriekšēju alogēnu cilmes šūnu transplantāciju.

Pēc devas palielināšanas 1. ciklā pacienti tika ārstēti ar Ordspono 160 mg reizi nedēļā līdz 4. cikla beigām, kam sekoja 320 mg ik pēc 2 nedēļām līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacienti, kuriem saglabājās CR 9 mēnešus, pārgāja no 320 mg ik pēc 2 nedēļām uz 320 mg ik pēc 4 nedēļām.

Pētījums 1625: r/r DLBCL ar iepriekš nesāņētu CAR-T terapiju

No 127 pacientiem ar r/r DLBCL pētījumā 1625 vidējais vecums bija 67 gadi (diapazonā: no 24 līdz 88), 57 % bija 65 gadus veci vai vecāki, 60 % bija vīrieši, 48 % bija baltās rases pārstāvji, 42 % bija aziāti, 32 % bija ECOG PS 0 un 68 % bija ECOG PS 1. Iepriekš lietoto terapiju vidējais skaits bija 2 (diapazonā: no 2 līdz 8). Diagnoze bija de novo DLBCL 76 %, DLBCL transformējās no indolentas limfomas 19 % un Rihtera transformācija 6 %. No šiem pacientiem 87 % gadījumu slimība bija refraktāra līdz pēdējai terapijas līnijai, 55 % bija primāra refraktāra slimība, 91 % bija DLBCL NOS, 9 % bija augstas pakāpes B šūnu limfoma ar dubultiem vai trīskāršiem gēnu pārkārtojumiem (MYC ar BCL2 un/vai BCL6 pārkārtojumiem), 56 % gadījumu starptautiskais prognozēšanas indekss (IPI) bija no 3 (augsts-vidējs) līdz 5 (augsts), 44 % bija aktivizētu B šūnu tipa (ABC) DLBCL/negermināla centra B šūnu tipa (nav GCB) DLBCL, 78 % bija refraktāra pret anti-CD20 antivielu agrākā terapijas līnijā, 65 % bija dubultrefraktāra (pret anti-CD20 antivielām un alkilējošiem līdzekļiem) jebkurā terapijas līnijā, un 17 % iepriekš bija veikta HSCT.

Efektivitāte tika noteikta, pamatojoties uz primāro efektivitātes mērķa kritēriju objektīvam atbildes reakcijas rādītājam (ORR) un sekundāro mērķa kritēriju atbildes reakcijas ilgumam (DOR), ko novērtēja neatkarīga centrālā pārskatīšanas komiteja (IRC), izmantojot 2014. gada Lugāno kritērijus (skatīt 9. tabulu).

9. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar r/r DLBCL pētījumā 1625

Efektivitātes mērķa kritēriji	Ordspono (N = 127)
Mērķa atbildes reakcijas rādītājs (ORR) % (n) (95 % TI)	52 % (66) (43, 61)
Pilnīgas atbildes reakcijas (CR) rādītājs, % (n) (95 % TI)	31 % (40) (24, 40)
Daļējas atbildes reakcijas (PR) rādītājs, % (n) (95 % TI)	20 % (26) (14, 29)
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)^a	N = 66
Pacienti ar notikumu, % (n)	61 % (40)
Mediāna, mēneši (95 % TI)	11 (5, 25)
Pilnīgas atbildes reakcijas ilgums (DOCR)^b	N = 40
Pacienti ar notikumu, % (n)	50 % (20)
Mediāna, mēneši (95 % TI)	18 (10, NE)
TI=ticamības intervāls; K-M=Kaplāna-Meijera skala; NE=nav aplēšams. ^a DOR tiek definēts kā laiks no dokumentētas PR vai CR sākotnējās rašanās līdz brīdim, kad pacientam rodas notikums (dokumentēta slimības progresēšana vai nāve jebkāda iemesla dēļ, atkarībā no tā, kas notiek vispirms). ^b DOCR tiek definēts kā laiks no dokumentētas CR sākotnējās rašanās līdz brīdim, kad pacientam rodas notikums (dokumentēta slimības progresēšana vai nāve jebkāda iemesla dēļ, atkarībā no tā, kas notiek vispirms).	

Pirmais atbildes reakcijas novērtējums notika pēc 12 nedēļām. Vidējais laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai bija 2,6 mēneši (diapazonā: no 0,8 līdz 6,4 mēnešiem), un laika mediāna līdz pirmajai pilnīgai atbildes reakcijai bija 2,6 mēneši (diapazonā: no 1,4 līdz 8,1 mēnesim).

Novērošanas mediāna DOR bija 30 mēneši (95 % TI: 14,7; 32,2 mēneši).

Pētījums 1333: r/r DLBCL pēc CAR-T terapijas

Pētījumā 1333 no 60 r/r DLBCL pacientiem, kuriem bija recidīvs vai kuri bija refraktāri pret CAR-T terapiju, vecuma mediāna bija 63 gadi (diapazonā: no 27 līdz 82), 45 % bija 65 gadus veci vai vecāki, 65 % bija vīrieši, 77 % bija baltās rases pārstāvji, 3,3 % bija melnās rases pārstāvji, 8 % bija aziāti, 23 % bija ECOG PS 0 un 77 % bija ECOG PS 1. Sistēmisko iepriekšējo terapiju vidējais skaits bija 3,0 (diapazonā: no 2 līdz 9), un 72 % bija refraktāri pret CAR-T jebkurai terapijas līnijai.

Efektivitāte tika noteikta, pamatojoties uz primāro efektivitātes mērķa kritēriju objektīvam atbildes reakcijas rādītājam (ORR) un sekundāro mērķa kritēriju atbildes reakcijas ilgumam (DOR), ko novērtēja neatkarīga centrālā pārskatīšanas komiteja (IRC), izmantojot 2014. gada Lugāno kritērijus (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar r/r DLBCL pētījumā 1333

Efektivitātes mērķa kritēriji	Ordspono (N = 60)
Mērķa atbildes reakcijas rādītājs (ORR) % (n) (95 % TI)	48 % (29) (35, 62)
Pilnīga atbildes reakcija (CR), % (n) (95 % TI)	32 % (19) (20, 45)
Daļēja atbildes reakcija (PR), % (n) (95 % TI)	17 % (10) (8, 29)
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)^a	N = 29
Pacienti ar notikumu, % (n)	38 % (11)
Mediāna, mēneši (95 % TI)	15 (3, NE)
TI=ticamības intervāls; K-M=Kaplāna-Meijera skala; NE=nav aplēšams. ^a DOR tiek definēts kā laiks no dokumentētas PR vai CR sākotnējās rašanās līdz brīdim, kad pacientam rodas notikums (dokumentēta slimības progresēšana vai nāve jebkāda iemesla dēļ, atkarībā no tā, kas notiek vispirms).	

DOR novērošanas vidējais ilgums bija 15 mēneši (95 % TI: 4,3; 16,3 mēneši).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Ordspono vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās nobriedušu B šūnu ļaundabīgu audzēju ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Apstiprinājums ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Odronekstamaba farmakokinētika (FK) tika raksturota pacientiem ar B šūnu ne Hodžkina limfomu (B-NHL) devu diapazonā no 0,03 mg līdz 320 mg pēc intravenozas infūzijas. Devas palielināšanās periodā odronekstamaba izkliede ir atkarīga no koncentrācijas un laika. Tā kā devas līmenis palielinās, turpinot ārstēšanu līdz ≥ 80 mg, odronekstamaba FK profils kļūst lineārs un proporcionāls devai

stabilā stāvoklī. Iedarbības parametri devās ≥ 80 mg bija aptuveni proporcionāli devai (skatīt 11. tabulu). FK bija līdzīga vērtētajām B-NHL pacientu populācijām.

11. tabula. Ieteicamās odronekstamaba devas paredzētie iedarbības parametri

	$C_{\max}$ (mg/l) ^a	C_{trough} (mg/l) ^a	AUC_{τ} (mg*dienā/l) ^{a,b}
Folikulāra limfoma			
80 mg nedēļā (12. nedēļa, 4. cikla 15. diena)	44,7 (18,4, 71,4)	28,8 (8,55, 47,9)	238 (88,1, 389)
160 mg ik pēc 2 nedēļām (stabils stāvoklis, 24.–26. nedēļa)	67,9 (29,8, 105)	32,6 (6,95, 55,6)	600 (216, 954)
Difūza lielo B šūnu limfoma			
160 mg nedēļā (12. nedēļa, 4. cikla 15. diena)	98,2 (49,2, 151)	66,9 (27,6, 103)	544 (254, 825)
320 mg ik pēc 2 nedēļām (stabils stāvoklis, 24.–26. nedēļa)	147 (82,2, 223)	77,9 (35,2, 126)	1380 (672, 2090)
^a Vērtības ir mediānas un 5. un 95. procentiles no 507 pētāmo personu simulācijas ar B-NHL.			
^b AUC_{τ} norādītajam dozēšanas intervālam.			

Izkliede

Aprēķinātais ģeometriskais vidējais (CV%) odronekstamaba izkļedes tilpums stabilā stāvoklī (V_{dss}) ir 9,34 l (CV% 48,5).

Biotransformācija

Paredzams, ka odronekstamabs kataboliskos ceļos tiks metabolizēts mazos peptīdos.

Eliminācija

Odronekstamaba elimināciju mediē divi paralēli procesi, lineārs, nepiesātināts kataboliskais process un nelineārs, piesātināts, mērķa mediēts ceļš ar lielāku klīrensu pie mazākām devām.

Pēc pēdējās 160 mg reizi 2 nedēļās devas ievadīšanas stabilā stāvoklī laiks, lai sasniegtu zemāku kvantifikācijas robežu (LLOQ, 0,00313 mg/l), bija 19 nedēļas, un laiks, lai sasniegtu 1 % no vidējās $C_{\max}$ 160 mg reizi 2 nedēļās devas, bija 12 nedēļas.

Pēc pēdējās 320 mg reizi 2 nedēļās devas ievadīšanas stabilā stāvoklī laiks, lai sasniegtu LLOQ (0,00313 mg/l), bija 24 nedēļas, un laiks, lai sasniegtu 1 % no vidējās $C_{\max}$ 320 mg reizi 2 nedēļās devas, bija 16 nedēļas.

Īpašas populācijas

Netika novērotas klīniski nozīmīgas odronekstamaba iedarbības atšķirības, pamatojoties uz vecumu (22 līdz 89 gadi; N = 507), dzimumu, rasi [baltā (N = 316), aziāti (N = 129) vai melnā (N = 7)], ķermeņa masu, nieru darbības traucējumiem vai viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Odronekstamaba populācijas farmakokinētikas analīze parādīja, ka kreatinīna klīrenss (CrCL) neietekmē odronekstamaba farmakokinētiku. Pacientiem ar normālu nieru darbību un viegliem (N = 178; CrCL ≥ 60 līdz < 90 ml/min), vidēji smagiem (N = 110; CrCL ≥ 30 līdz < 60 ml/min) un smagiem (N=4; CrCL ≥ 15 līdz < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem klīniski nozīmīgas odronekstamaba iedarbības atšķirības netika novērotas.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar normālu aknu darbību un viegliem ($N = 78$; kopējais bilirubīns $> ANR$ līdz $1,5 \times ANR$ vai $ASAT > ANR$) un vidēji smagiem ($N = 5$; kopējais bilirubīns $> 1,5$ līdz $3 \times ANR$ un jebkura $ASAT$) aknu darbības traucējumiem klīniski nozīmīgas odronekstamaba iedarbības atšķirības netika novērotas. Smagu (kopējais bilirubīns > 3 līdz $10 \times ANR$ un jebkura $ASAT$) aknu darbības traucējumu ietekme uz odronekstamaba FK nav zināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitātes vai genotoksicitātes pētījumi ar odronekstamabu nav veikti.

Nav veikti īpaši pētījumi, lai novērtētu odronekstamaba iespējamo ietekmi uz fertilitāti. 16 nedēļu ilgā atkārtotas devas toksikoloģijas pētījumā ar Cynomolgus pērtiņiem netika novērota nevēlama ietekme uz tēviņu vai mātišu reproduktīvajiem orgāniem un ietekme uz spermas analīzi vai menstruālo cikliskumu.

Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda attīstības toksicitāti, lietojot odronekstamabu, nav veikti. Pamatojoties uz tā darbības mehānismu, odronekstamabs var izraisīt augļa B šūnu limfocitopēniju, kas var būt kaitīga auglim, un pārejošu CRS, kas var var kaitēt grūtniecības saglabāšanai.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Saharoze
Polisorbāts 80 (E433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Atšķaidīts šķīdums

Atšķaidītam Ordspono infūzijas šķīdumam ir pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā šādi:

- ledusskapī ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) visām devām līdz 24 stundām;
- istabas temperatūrā ($20\text{ °C} - 25\text{ °C}$) līdz 6 stundām $0,2\text{ mg}$ devai ar albumīnu (cilvēka);
- istabas temperatūrā ($20\text{ °C} - 25\text{ °C}$) līdz 12 stundām $0,5\text{ mg}$ vai lielākām devām.

Izmetiet atšķaidīto infūzijas šķīdumu, ja uzglabāšanas laiks pārsniedz šīs robežas.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nav ilgāks par 24 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai 2 ml I tipa caurspīdīgā stikla flakonā ar pelēku hlorbutila aizbāzni ar pārklājumu un alumīnija vāciņu ar tumši zilu noplēšamu pogu, kas satur 2 mg odronekstamaba.

Viena flakona iepakojums.

80 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

4 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai 10 ml I tipa caurspīdīga stikla flakonā ar pelēku hlorbutila aizbāzni ar pārklājumu un alumīnija vāciņu ar gaiši zaļu noplēšamu pogu, kas satur 80 mg odronekstamaba.

Viena flakona iepakojums.

320 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

16 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai 20 ml I tipa caurspīdīga stikla flakonā ar pelēku hlorbutila aizbāzni ar pārklājumu un alumīnija vāciņu ar baltu noplēšamu pogu, kas satur 320 mg odronekstamaba.

Viena flakona iepakojums.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārīgi piesardzības pasākumi

Rīkojoties ar šīm zālēm, jāievēro atbilstoša aseptiskā metode. Ordspono nesatur konservantus un ir paredzēts tikai vienas devas lietošanai. Izmetiet visu neizlietoto flakona daļu. Nekratiet.

Atšķaidīšanas norādījumi

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai nav redzamas daļiņas un krāsas izmaiņas. Ordspono ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums. Izmetiet flakonu, ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur daļiņas.

0,2 mg devas sagatavošana

- Sagatavojiet albumīnu (cilvēka) nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām 100 ml intravenozajā maisā [polivinilhlorīds (PVC) vai poliolefīns (PO)] saskaņā ar tālāk esošo 12. tabulu.
 - **Piezīme.** Albumīns (cilvēka) ir nepieciešams tikai 0,2 mg devai, lai novērstu odronekstamaba uzsūkšanos intravenozajā filtrā. Ja tiek izmantots albumīns (cilvēka), lūdzu, skatiet sadaļu Izsekojamība 4.4. apakšpunktā.
- Galīgajai albumīna (cilvēka) koncentrācijai jābūt 0,04 %.

12. tabula. Albumīna (cilvēka) koncentrācijas un 0,2 mg devai nepieciešamo tilpumu piemēri

Albumīna (cilvēka) koncentrācija ^a	Albumīna (cilvēka) tilpums pievienošanai 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, infūzijas maiss
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml
^a Albumīns (cilvēka): izmantojiet koncentrāciju atbilstoši vietējai pieejamībai. Piemēri ietver, bet neaprobežojas ar šādiem stiprumiem: 5 %, 20 % vai 25 %.	

- Sajauciet albumīnu (cilvēka) un nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, saudzīgi apvēršot. Nekratiet.
- Paņemiet 1 flakonu ar 2 mg Ordspono.
- Izvelciet 0,1 ml no 2 mg Ordspono flakona, izmantojot 1 ml šļirci, un pievienojiet sagatavotajā 100 ml intravenozajā maisā.
- Sajauciet atšķaidītu šķīdumu, saudzīgi apvēršot. Nekratiet.

0,5 mg devas sagatavošana

- Paņemiet 50 ml intravenozo maisu (PVC vai PO), kas satur nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- Paņemiet 1 flakonu ar 2 mg Ordspono.
- Izvelciet 0,25 ml no 2 mg Ordspono flakona, izmantojot 1 ml šļirci, un pievienojiet 50 ml intravenozajā maisā.
- Sajauciet atšķaidītu šķīdumu, saudzīgi apvēršot. Nekratiet.

1 mg vai lielākas devas sagatavošana

- Paņemiet 50 vai 100 ml intravenozo maisu (PVC vai PO), kas satur nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- Paņemiet nepieciešamo flakonu skaitu un izvelciet atbilstošo Ordspono tilpumu.
 - Konkrēto tilpumu paredzētajai devai skatīt 13. tabulā.
 - Informāciju par devas pielāgošanu skatīt 14. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Intravenozajam maisam pievienojiet atbilstošu Ordspono tilpumu.
- Sajauciet atšķaidītu šķīdumu, saudzīgi apvēršot. Nekratiet.

Kopsavilkuma tabulas atšķaidīšanai pirms ievadīšanas

13. tabula. Ordspono tilpumi pievienošanai infūzijas maisam (standarta devas)

Ordspono deva (mg)	Ordspono daudzums flakonā (mg)	Flakona koncentrācija (mg/ml)	Kopējais Ordspono tilpums devas sagatavošanai (ml)	Nepieciešams albumīns (cilvēka)	Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām, infūzijas maisa (PO vai PVC) tilpums (ml)
0,2	2	2	0,1	Jā	100
0,5	2	2	0,25	Nē	50
2	2	2	1	Nē	50 vai 100
10	2	2	5	Nē	50 vai 100
80	80	20	4	Nē	50 vai 100
160	80	20	8	Nē	50 vai 100
320	320	20	16	Nē	50 vai 100

14. tabula. Citi Ordspono tilpumi pievienošanai infūzijas maisam devas pielāgošanai

Ordspono deva (mg)	Ordspono daudzums flakonā (mg)	Flakona koncentrācija (mg/ml)	Ordspono kopējais tilpums (ml)	Nepieciešams albumīns (cilvēka)	Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām, infūzijas maisa (PO vai PVC) tilpums (ml)
1	2	2	0,5	Nē	50 vai 100
5	2	2	2,5	Nē	50 vai 100
40	80	20	2.	Nē	50 vai 100

Atšķaidītā šķīduma uzglabāšanas apstākļus infūzijas maisos skatīt 6.3. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Ordspono paredzēts tikai intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas. Ordspono jāatšķaida, izmantojot aseptisku metodi.

- Ordspono pirmais cikls tiek ievadīts kā 4 stundu infūzija. Ja Ordspono tiek panests 2. cikla 1. dienā, visām nākamajām devām infūzijas laiku var saīsināt līdz 1 stundai.
- Ordspono nedrīkst ievadīt kā intravenozu piespiedu vai bolus tilpumu.
- Premedikācijas un postmedikācijas skatiet 1. tabulā.
- Devu, kuras netiek panestas, gadījumā, skatiet pārvaldības vadlīnijas 4., 5. un 6. tabulā.

Pēc Ordspono atšķaidīšanas, kā norādīts iepriekš, veiciet ievadīšanu šādi:

- pievienojiet sagatavoto intravenozās infūzijas maisu, kas satur galīgo Ordspono šķīdumu, intravenozajai caurulītei, kas izgatavota no polivinilhlorīda (PVC), polietilēna (PE) ar PVC vai poliuretāna (PU) pārklājumu. Ieteicams izmantot 0,2 mikronu vai 5 mikronu poliētersulfona (PES) filtru;
- uzpildiet ar Ordspono līdz intravenozās caurulītes galam;
- nejauciet Ordspono kopā ar citām zālēm vai vienlaicīgi neievadiet citas zāles pa to pašu intravenozo sistēmu;
- pēc Ordspono infūzijas pabeigšanas izskalojiet infūzijas sistēmu ar pietiekamu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīts viss infūzijas maisa saturs.

Izmešana

Līdz minimumam jāsamazina farmaceitisko vielu izplūde vidē. Zāles nedrīkst izmest kanalizācijā, un jāizvairās no izmešanas kopā ar sadzīves atkritumiem.

Attiecībā uz šļirci un citu asu medicīnisko priekšmetu lietošanu un izmešanu stingri jāievēro šādi punkti:

- adatas un šļirces nekad nedrīkst izmantot atkārtoti;
- ievietojiet visas izlietotās adatas un šļirces asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā (vienreizlietojamajā konteinerā, kas ir izturīgs pret caurduršanu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 22. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā Ordspono tiek tirgots, visiem pacientiem/aprūpētājiem, kuriem paredzēts lietot Ordspono, ir pieejama/tiek nodrošināta pacienta karte, kurā pacienti tiks informēti un viņiem tiks izskaidrots par citokīnu atbrīvošanās sindroma (CRS) un neiroloģiskās toksicitātes, tostarp ar imūno efektoru šūnām saistītā neirotoksicitātes sindroma (ICANS), riskiem. Pacienta kartītē ir iekļauta arī svarīga informācija veselības aprūpes speciālistiem, kuri ārstē pacientu, ka pacients saņem Ordspono, kas var izraisīt CRS un neiroloģisko toksicitāti, tostarp ICANS.

- **Pacienta kartītē** jābūt šādiem galvenajiem ziņojumiem:
 - CRS un neiroloģiskās toksicitātes, tostarp, ICANS, galveno pazīmju un simptomu apraksts;
 - atgādinājums, ka pacienti jāinformē pēc katras devas ievadīšanas Ordspono devas palielināšanas shēmā un pēc pirmās pilnās devas lietošanas vismaz 24 stundas palikt kvalificētas veselības aprūpes iestādes tuvumā;
 - apraksts par to, kad steidzami jāvērsas pie veselības aprūpes sniedzēja vai jāmeklē neatliekamā palīdzība, ja parādās CRS un neiroloģiskās toksicitātes, tostarp ICANS pazīmes un simptomi;
 - ārsta, kurš izrakstīja zāles, kontaktinformācija.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. panta 4. apakšpunktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai sniegtu turpmākus pierādījumus par odronekstamaba efektivitāti un drošumu recidivējošas vai refraktāras difūzas lielu B šūnu limfomas gadījumā, RAĪ iesniegs rezultātus no pētījuma R1979-HM-2299, 3. fāzes randomizēta, atklāta pētījuma, kurā tiks novērtēta odronekstamaba efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar standarta aprūpes terapiju dalībniekiem ar recidivējošu vai refraktāru agresīvu B šūnu ne-Hodžkina limfomu	2028. gada novembris
Lai sniegtu turpmākus pierādījumus par odronekstamaba efektivitāti un drošumu recidivējošas vai refraktāras folikulāras limfomas gadījumā, RAĪ sniegs rezultātus no pētījuma R1979-ONC-22102, 3. fāzes, atklāta, randomizēta pētījuma, lai salīdzinātu odronekstamaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar lenalidomīdu un rituksimabu kombinācijā ar lenalidomīdu recidīviem vai refraktāriem dalībniekiem ar folikulāru limfomu un marginālo zonu limfomu.	2031. gada septembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ordspono 2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
odronextamab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 2 mg odronekstamaba 1 ml, kas atbilst koncentrācijai 2 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
2 mg/1 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratiet flakonu

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1843/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ordspono 2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)
odronextamab
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

2 mg/1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ordspono 80 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
odronextamab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 80 mg odronekstamaba 4 ml, kas atbilst koncentrācijai 20 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

80 mg/4 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratiet flakonu

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1843/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ordspono 80 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)
odronextamab
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

80 mg/4 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ordspono 320 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
odronextamab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 320 mg odronekstamaba 16 ml, kas atbilst koncentrācijai 20 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

320 mg/16 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratiet flakonu

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1843/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ordspono 320 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)
odronextamab
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

320 mg/16 ml

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ IEPAKOJUMA STARPLIKAS PAPĪRA BUKLETA FORMĀ, KAS IEPAKOTA ĀRĒJĀ KASTĒ

6. CITA

Iepakojuma starplika

Šīs lapas ar nolūku ir atstātas tukšas.
Drukātā lietošanas instrukcija ir iekļauta kastē.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ordspono 2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Ordspono 80 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Ordspono 320 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
odronextamab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums Pacienta kartīti. Izlasiet to rūpīgi un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus. Vienmēr nēsājiet šo Pacienta kartīti sev līdzi.
- Vienmēr parādiet Pacienta kartīti ārstam vai medmāsai, kuru apmeklējat vizītē, vai, dodoties uz slimnīcu.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatiet 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ordspono un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms tiek ievadīts Ordspono
3. Kā tiek ievadīts Ordspono
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ordspono
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ordspono un kādam nolūkam to lieto

Ordspono ir antivielu veids, kas ir vēža zāles. Ordspono satur aktīvo vielu odronekstamabu.

Ordspono lieto pieaugušajiem, lai ārstētu šādus asins vēžus:

- folikulāra limfoma (FL);
- difūza lielo B šūnu limfoma (*Diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL)

FL un DLBCL gadījumā balto asins šūnu veids, kas aizsargā Jūs no infekcijas un ko sauc par “B šūnām”, kļūst kancerogēns. Patoloģiskas B šūnas nedarbojas pareizi un aug pārāk ātri. Šīs kancerogēnās B šūnas izspiež normālās B šūnas kaulu smadzenēs un limfmezglos.

Ordspono lieto pacientiem, kuri jau ir izmēģinājuši vismaz divas iepriekšējās FL vai DLBCL ārstēšanas, ja vēzis uz tām nav reaģējis (refraktors) vai arī tas ir atgriezies (recidivējošs).

Kā Ordspono darbojas

Ordspono aktīvā viela odronekstamabs ir divējādi specifiska monoklonāla antivielu. Tas ir olbaltumvielu veids, kas piesaistās diviem konkrētiem mērķiem organismā.

- Odronekstamabs piesaistās mērķa vielai, kas atrodas uz B šūnām, tostarp vēža “B šūnām” un citam mērķim, kas atrodams uz “T šūnām”, cita veida baltajām asins šūnām.

- T šūnas ir vēl viena organisma aizsardzības daļa, kas var iznīcināt iebrukušās šūnas.
- Savienojot T šūnas un B šūnas kopā kā tiltu, Ordspono mudina T šūnas iznīcināt vēža B šūnas.
- Tas palīdz kontrolēt FL un DLBCL un novērst to izplatīšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms tiek ievadīts Ordspono

Jums nedrīkst dot Ordspono šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret odronekstamabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, vai neesat pārliecināts, pirms Jums tiek lietots Ordspono konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jums tiek dots Ordspono konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums kādreiz ir bijušas sirds, plaušu, aknu vai nieru darbības problēmas;
- Jums ir infekcija vai agrāk ir bijusi infekcija, kas ilga ilgu laiku vai turpina atgriezties. Infekcija jāizārstē pirms Jūs saņemat Ordspono;
- Jums nesen bija vakcīna vai tuvākajā laikā paredzēts vakcinēties. Ārstēšanas laikā ar Ordspono nedrīkst ievadīt noteiktas vakcīnas.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai neesat pārliecināts, pirms Jums tiek dots Ordspono konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar Ordspono laikā vai pēc tās Jums parādās simptomi vai pazīmes kādām no tālāk uzskaitītajām blakusparādībām. Jums var būt nepieciešama tūlītēja medicīniskā ārstēšana. Visbiežāk sastopamās katras blakusparādības pazīmes vai simptomi ir uzskaitīti 4. punktā "Nopietnas blakusparādības".

- **Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)** — stāvoklis, kas var rasties ar zālēm, kas stimulē T šūnas. CRS var būt dzīvībai bīstams.
 - CRS pazīmes un simptomi var ietvert drudzi, reiboni un apgrūtinātu elpošanu.
 - Pirms vai pēc noteiktām infūzijām Jums var dot zāles, kas palīdz samazināt iespējamās CRS blakusparādības.
 - Jūsu ārsts uzraudzīs, kā Jūsu ārstēšana iedarbojas un lūgs Jūs uzturēties kvalificētas veselības aprūpes iestādes tuvumā vismaz 24 stundas pēc katras devas ievadīšanas Ordspono devas palielināšanas režīmā vai pēc pirmās pilnās devas.
- **Infekcijas** — Jums var rasties infekcijas pazīmes vai simptomi (piemēram, drudzis, drebuļi, klepus, sāpes urinēšanas laikā), tostarp dzīvībai bīstamas infekcijas, kas var izraisīt nāvi
 - Infekciju pazīmes un simptomi var atšķirties atkarībā no tā, kurā vietā organismā infekcija ir.
 - Jūsu ārsts var izrakstīt citas zāles, lai novērstu noteiktus infekcijas veidus, kamēr Jūs saņemat Ordspono.
- **Ietekme uz Jūsu nervu sistēmu** — Jums var parādīties pazīmes vai simptomi, kas var ietvert apjukumu vai runas problēmas.
- **Audzēja līzes sindroms** — dažiem cilvēkiem var parādīties neparasts noteiktu sāļu (piemēram, kālija un urīnskābes) līmenis asinīs — to rada ātrā vēža šūnu noārdīšanās ārstēšanas laikā.
 - Jūsu ārsts vai medmāsa veiks asins analīzes, lai pārbaudītu šo stāvokli
 - Pirms katras Ordspono infūzijas Jums jāuzņem pietiekami daudz ūdens, un Jums var tikt dotas zāles, kas palīdz samazināt augstu urīnskābes līmeni.
 - Šie pasākumi var palīdzēt samazināt audzēja līzes sindroma iespējamās blakusparādības.
- **Plaušu iekaisums (pneimonīts/intersticiāla plaušu slimība)** — Jums var rasties pazīmes vai simptomi, kas var ietvert jaunu klepu vai tā pastiprināšanos, elpas trūkumu.

Bērni un pusaudži

Ordspono nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo Ordspono šajā vecuma grupā nav pētīts.

Citas zāles un Ordspono

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ietver bezrecepšu zāles un augu izcelsmes zālēm.

Grūtniecība

Pirms ārstēšanas un tās laikā ir svarīgi pastāstīt savam ārstam, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Ordspono netiek ieteikts grūtniecības laikā un sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kuras nelieto kontracepciju. Ordspono var radīt kaitējumu Jūsu nedzimušajam bērnam.

Kontracepcija

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās Ordspono devas jālieto efektīva kontracepcija.

Barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanas ar Ordspono laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai Ordspono izdalās mātes pienā un tādējādi varētu kaitēt bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ordspono maz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai izmantot jebkādas instrumentus vai mehānismus. Daži cilvēki, lietojot Ordspono, var izjust nogurumu, reiboni, vai apjukumu. Ja jūtat jebkādas simptomus, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet instrumentus vai neapkalpoiet mehānismus, kamēr simptomi nepāriet. Papildinformāciju par blakusparādībām skatiet 4. punktā.

Ordspono satur polisorbātu 80

2 mg odronekstamaba flakons satur 1 mg polisorbāta 80 katrā 1 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1 mg/ml.

80 mg odronekstamaba flakons satur 4 mg polisorbāta 80 katrā 4 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1 mg/ml.

320 mg odronekstamaba flakons satur 16 mg polisorbāta 80 katrā 16 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1 mg/ml.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā tiek ievadīts Ordspono

Ordspono tiek ievadīts tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze šādas ārstēšanas veikšanā. Ievērojiet ārstēšanas grafiku, ko Jums izskaidrojis ārsts. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu.

Kā tiek ievadīts Ordspono

Ordspono ievada vēnā pilienu (intravenozas infūzijas) veidā.

- 1., 2., 3. un 4. ciklam ārstēšanas cikls ir 21 diena.

- Ordspono ievada 4 stundu laikā 1. cikla laikā un 2. cikla 1. dienā.
- Nākamās devas var ievadīt 1 stundas laikā, ja blakusparādības nav pārāk smagas.
- Pēc 4. cikla Jūs saņemsiet uzturošo devu reizi 2 nedēļās.

Zāles, kas dotas pirms un pēc ārstēšanas ar Ordspono

Pirms un pēc ārstēšanas ar Ordspono Jums ievadīs citas zāles 1. un 2. cikla 1. un 8. dienā. Šīs zāles palīdz samazināt CRS un ar infūziju saistītu reakciju (IRR) risku. Šīs zāles var ietvert:

- kortikosteroīdus – piemēram, deksametazonu;
- paracetamolu;
- antihistamīnu – piemēram, difenhidramīnu.

Pēc 2. cikla 8. dienas ārsts izlems, vai Jums jāturpina lietot citas zāles, lai palīdzētu samazināt Ordspono blakusparādības turpmāko ciklu laikā.

Cik daudz Ordspono tiek ievadīts

Folikulārās limfomas (FL) un difūzās lielo B šūnu limfomas (DLBCL) ārstēšanai Ordspono ārstēšanas cikls 1., 2., 3. un 4. ciklā ir 21 diena.

1. ciklā Jums tiks dotas pieaugošas Ordspono devas FL vai DLBCL ārstēšanai šādās dienās:

- 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. un 4. ciklā Jums tiks ievadīta deva 1., 8. un 15. dienā:

- folikulārās limfomas ārstēšanai: 80 mg;
- difūzas lielo B šūnu limfomas ārstēšanai: 160 mg.

Ja Jūsu Ordspono deva jebkāda iemesla dēļ tiek aizkavēta, Jums var būt nepieciešams atsākt ārstēšanu no 1. cikla.

Vienu nedēļu pēc 4. cikla beigām reizi 2 nedēļās Jums tiks dota uzturošā deva.

Uzturošās devas ir šādas:

- folikulārās limfomas ārstēšanai: 160 mg;
- difūzas lielo B šūnu limfomas ārstēšanai: 320 mg.

Ja Jūsu vēzis ir bijis remisijā vismaz 9 mēnešus, Jūsu ārsts var izlemt samazināt Jūsu devu biežumu no ik pēc 2 nedēļām uz ik pēc 4 nedēļām.

Ārsts var turpināt ārstēšanu tik ilgi, kamēr Jūs turpināsiet reaģēt uz Ordspono vai kamēr blakusparādības nebūs pārāk smagas. Jūsu ārsts var īslaicīgi vai pilnīgi pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Ordspono, ja Jums ir noteiktas blakusparādības.

Ja izlaižat vizīti

Ja izlaižat vizīti, nekavējoties piesakiet citu vizīti. Lai ārstēšana būtu pilnībā efektīva, ir ļoti svarīgi neizlaist devu.

Ja pārtraucat saņemt Ordspono

Nepārtrauciet ārstēšanu ar Ordspono, ja vien neesat to pārrunājis ar savu ārstu. Tas ir tāpēc, ka ārstēšanas pārtraukšana var pasliktināt Jūsu stāvokli.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai medmāsal.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šīs blakusparādības var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā vai pat pēc ārstēšanas beigām.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no tālāk minēto nopietno blakusparādību simptomiem. Jums var parādīties tikai viens vai daži no šiem simptomiem.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 cilvēku no 10)

Pazīmes un simptomi var ietvert tālāk norādīto:

- drudzis (38 °C vai augstāka temperatūra);
- reibonis;
- ātra vai neregulāra sirdsdarbība;
- apgrūtināta elpošana;
- drebuļi vai trīce;
- galvassāpes.

Infekcijas (ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 cilvēku no 10)

Pazīmes un simptomi var ietvert tālāk norādīto:

- drudzis (38 °C vai augstāka temperatūra);
- drebuļi vai trīce;
- klepus vai elpas trūkums;
- iekaisis kakls;
- sāpes urīna izvadīšanas laikā;

Ļoti biežas infekcijas (var ietekmēt vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

- COVID 19;
- plaušu infekcija (pneimoniya);
- citomegalovīrusu infekcija, kas var izraisīt smagas komplikācijas cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu;
- deguna un kakla infekcija (augšējo elpceļu infekcija);
- infekcija organisma daļās, kas savāc un izvada urīnu (urīnceļu infekcija);
- herpes vīrusa infekcija.

Biežas infekcijas (var ietekmēt līdz 1 cilvēkam no 10):

- elpceļu (respiratorā trakta) infekcija;
- sēnīšu infekcija;
- deguna blakusdobumu iekaisums (sinusīts);
- asins saindēšanās (sepsis);
- baktērijas asinīs (bakteriēmija).

Ietekme uz Jūsu nervu sistēmu (retāk: var ietekmēt līdz 1 cilvēku no 100):

Pazīmes un simptomi var ietvert:

- galvassāpes;
- reiboni;
- pasliktinātu smadzeņu funkciju, piemēram, apgrūtinātu domāšanu;
- trauksmes sajūtu;
- apjukuma sajūtu.

Audzēja līzes sindroms (retāk: var ietekmēt līdz 1 cilvēku no 100).

Pazīmes un simptomi var ietvert:

- vājumu;
- elpas trūkumu;
- apjukuma sajūtu;
- neregulāru sirdsdarbību;
- muskuļu krampjus.

Plaušu iekaisums (pneimonīts/intersticiāla plaušu slimība (bieži: var ietekmēt līdz 1 cilvēku no 10).

Pazīmes un simptomi var ietvert:

- elpas trūkumu;
- jauna klepus parādīšanos vai esošā pasliktināšanos.

Ja ārstēšanas ar Ordspono laikā vai pēc tās Jums ir kāda no šīm pazīmēm vai simptomiem, nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Jums var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Citas blakusparādības

Citas blakusparādības ir uzskaitītas zemāk. Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Drudzis (pireksija)
- Muskuļu sāpes vai kaulu (muskuloskeletālās) sāpes
- Noguruma sajūta (nogurums)
- Caureja
- Izsitumi
- Klepus
- Pietūkušas rokas, potītes vai pēdas (tūska)
- Slikta dūša (nelabuma sajūta)
- Sāpes vēderā (vēdera sāpes)
- Aizcietējums
- Ar infūziju saistītas reakcijas (IRR)
- Mazāka izsalkuma sajūta (samazināta apetīte)
- Grūtības aizmigt vai gulēt (bezmiegs)
- Zems asinsspiediens (hipotensija)
- Galvassāpes
- Elpas trūkums miera stāvoklī vai aktivitātes laikā (dispnoja)
- Vemšana

Redzams asins analīzēs

- Zems sarkano asins šūnu skaits (anēmija), kas var izraisīt nogurumu vai elpas trūkumu
- Zems dažu balto asins šūnu (neitropēnijas, leikopēnijas, limfopēnijas) līmenis, kas var palielināt infekcijas risku
- Zems trombocītu skaits (trombocitopēnija), kas var palielināt zilumu vai asiņošanas iespējamību
- Zems kālija, nātrijs vai fosfāta līmenis (hipokaliēmija, hiponatriēmija vai hipofosfatēmija)
- Augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija)
- Augsts alanīna aminotransferāzes vai aspartāta aminotransferāzes līmenis asinīs

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Ātra vai nevienmērīga sirdsdarbība (tahikardija)

- Vājums, nejutīgums un sāpes, parasti rokās un pēdās (perifērā neiropātija)
- Apjukums, dezorientācija, miegainība (mentālā stāvokļa izmaiņas)
- Stāvoklis, kas var izraisīt plaušu audu iekaisumu, kas var ietekmēt Jūsu spēju elpot (intersticiālā plaušu slimība)
- Drudzis, ko izraisa zems neitrofilu (balto asins šūnu veids) līmenis

Redzams asins analizēs

- Augsts gamma glutamīltransferāzes, enzīma, kas atrodams galvenokārt aknās, līmenis
- Zems magnija līmenis (hipomagnēmija)
- Zems albumīna līmenis (hipoalbuminēmija)
- Paaugstināts bilirubīna līmenis, kas var izraisīt ādas vai acu dzelti un tumšu urīnu.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Runas grūtības (afāzija)
- Strauja audzēja šūnu sabrukšana, ko sauc par audzēja līzes sindromu. Tas var izraisīt ķīmiskas izmaiņas asinīs un orgānu, tostarp nieru, sirds un aknu, bojājumus.
- Ietekme uz Jūsu nervu sistēmu ar simptomiem, kas var ietvert apjukumu vai mazāku modrību (īmūno efektoru šūnu saistītais neirotoksicitātes sindroms vai neirotoksicitāte)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ordspono

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Ordspono uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā. Šī uzglabāšanas informācija ir paredzēta viņu lietošanai.

Neatvērts flakons

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atšķaidīts šķīdums

Atšķaidītam Ordspono infūzijas šķīdumam ir pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā šādi:

- ledusskapī (2 °C – 8 °C) visām devām līdz 24 stundām;
- istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C) līdz 6 stundām 0,2 mg devai ar albumīnu (cilvēka);
- istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C) līdz 12 stundām 0,5 mg vai lielākām devām.

Izmetiet atšķaidīto infūzijas šķīdumu, ja uzglabāšanas laiks pārsniedz šīs robežas.

No mikrobioloģiskā viedokļa izstrādājums ir jālieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, uzglabāšanas laiks lietošanas laikā un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība, un parasti tas nedrīkst būt ilgāk par 24 stundām 2 °C–8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Ārsts atbilstoši atbrīvosies no jebkādam nevajadzīgām zālēm. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ordspono satur

- Aktīvā viela ir odronekstamabs.
- Ordspono 2 mg: katrs flakons satur 2 mg of odronekstamaba (1 ml koncentrātā) ar koncentrāciju 2 mg/1 ml.
- Ordspono 80 mg: katrs flakons satur 80 mg of odronekstamaba (4 ml koncentrātā) ar koncentrāciju 20 mg/1 ml.
- Ordspono 320 mg: katrs flakons satur 320 mg of odronekstamaba (16 ml koncentrātā) ar koncentrāciju 20 mg/1 ml.

Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80 (E433) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Ordspono satur polisorbātu 80”).

Ordspono ārējais izskats un iepakojums

Ordspono koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) tiek piegādāts kā dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums stikla flakonā.

Katrā iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien
Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Latvija
Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

България
Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Lietuva
Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

Česká republika
Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Danmark
Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland
Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti
Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα
Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

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

France
Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Ireland
Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland
Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

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

Κύπρος
Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Sverige
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

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

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

Malta
Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Nederland
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge
Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich
Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska
Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal
Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Jāapsver procedūras, kā pareizi rīkoties ar pretvēža zālēm un tās izmest.

Atšķaidīšanas norādījumi

Vispārīgi piesardzības pasākumi

Rīkojoties ar šīm zālēm, jāievēro atbilstoša aseptiskā metode. Ordspono nesatur konservantus un ir paredzēts tikai vienas devas lietošanai. Izmetiet visu neizlietoto flakona daļu. Nekratiet.

Iepakojuma forma un saturs

2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 ml koncentrāta 2 ml I tipa caurspīdīgā stikla flakonā ar pelēku hlorbutila aizbāzni ar pārklājumu un alumīnija vāciņu ar tumši zilu noplēšamu pogu, kas satur 2 mg odronekstamaba.

Iepakojumā ir viens flakons.

80 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

4 ml koncentrāta 10 ml I tipa caurspīdīga stikla flakonā ar pelēku hlorbutila aizbāzni ar pārklājumu un alumīnija vāciņu ar gaiši zaļu noplēšamu pogu, kas satur 80 mg odronekstamaba.

Iepakojumā ir viens flakons.

320 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

16 ml koncentrāta 20 ml I tipa caurspīdīga stikla flakonā ar pelēku hlorbutila aizbāzni ar pārklājumu un alumīnija vāciņu ar baltu noplēšamu pogu, kas satur 320 mg odronekstamaba.

Iepakojumā ir viens flakons.

Atšķaidīšanas norādījumi

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai nav redzamas daļiņas un krāsas izmaiņas. Ordspono ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums. Izmetiet flakonu, ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur daļiņas.

0,2 mg devas sagatavošana

- Sagatavojiet albumīnu (cilvēka) nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām 100 ml intravenozajā maisā [polivinilhlorīds (PVC) vai poliolefīns (PO)] saskaņā ar tālāk esošo 1. tabulu.
 - **Piezīme.** Albumīns (cilvēka) ir nepieciešams tikai 0,2 mg devai, lai novērstu odronekstamaba uzsūkšanos intravenozajā filtrā. Ja tiek izmantots albumīns (cilvēka), lūdzu, skatiet sadaļu Izsekojamība 4.4. apakšpunktā.
- Galīgajai albumīna (cilvēka) koncentrācijai jābūt 0,04 %.

1. tabula. Albumīna (cilvēka) koncentrācijas un 0,2 mg devai nepieciešamo tilpumu piemēri

Albumīna (cilvēka) koncentrācija ^a	Albumīna (cilvēka) tilpums pievienošanai 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, infūzijas maisā
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml
^a Albumīns (cilvēka): izmantojiet koncentrāciju atbilstoši vietējai pieejamībai. Piemēri ietver, bet neaprobežojas ar šādiem stiprumiem: 5 %, 20 % vai 25 %.	

- Sajauciet albumīnu (cilvēka) un nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, saudzīgi apvēršot. Nekratiet.
- Paņemiet 1 flakonu ar 2 mg Ordspono.
- Izvelciet 0,1 ml no 2 mg Ordspono flakona, izmantojot 1 ml šļirci, un pievienojiet sagatavotajā 100 ml intravenozajā maisā.
- Sajauciet atšķaidītu šķīdumu, saudzīgi apvēršot. Nekratiet.

0,5 mg devas sagatavošana

- Paņemiet 50 ml intravenozo maisu (PVC vai PO), kas satur nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- Paņemiet 1 flakonu ar 2 mg Ordspono.
- Izvelciet 0,25 ml no 2 mg Ordspono flakona, izmantojot 1 ml šļirci, un pievienojiet 50 ml intravenozajā maisā.
- Sajauciet atšķaidītu šķīdumu, saudzīgi apvēršot. Nekratiet.

1 mg vai lielākas devas sagatavošana

- Paņemiet 50 vai 100 ml intravenozo maisu (PVC vai PO), kas satur nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- Paņemiet nepieciešamo flakonu skaitu un izvelciet atbilstošo Ordspono tilpumu.
 - Konkrēto tilpumu paredzētajai devai skatīt 2. tabulā.
 - Informāciju par devas pielāgošanu skatīt 3. tabulā (skatīt Zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu).
- Intravenozajam maisam pievienojiet atbilstošu Ordspono tilpumu.
- Sajauciet atšķaidītu šķīdumu, saudzīgi apvēršot. Nekratiet.

Kopsavilkuma tabulas atšķaidīšanai pirms ievadīšanas

2. tabula. Ordspono tilpumi pievienošanai infūzijas maisam (stnadarta devas)

Ordspono deva (mg)	Ordspono daudzums flakonā (mg)	Flakona koncentrācija (mg/ml)	Kopējais Ordspono tilpums devas sagatavošanai (ml)	Nepieciešams albumīns (cilvēka)	Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām, infūzijas maisa (PO vai PVC) tilpums (ml)
0,2	2	2	0,1	Jā	100
0,5	2	2	0,25	Nē	50
2	2	2	1	Nē	50 vai 100
10	2	2	5	Nē	50 vai 100
80	80	20	4	Nē	50 vai 100
160	80	20	8	Nē	50 vai 100
320	320	20	16	Nē	50 vai 100

3. tabula. Citi Ordspono tilpumi pievienošanai infūzijas maisam devas pielāgošanai

Ordspono deva (mg)	Ordspono daudzums flakonā (mg)	Flakona koncentrācija (mg/ml)	Ordspono kopējais tilpums (ml)	Nepieciešams albumīns (cilvēka)	Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām, infūzijas maisa (PO vai PVC) tilpums (ml)
1	2	2	0,5	Nē	50 vai 100
5	2	2	2,5	Nē	50 vai 100
40	80	20	2	Nē	50 vai 100

Atšķaidītā šķīduma uzglabāšanas apstākļus infūzijas maisos skatīt tālāk esošajā punktā Uzglabāšana.

Lietošanas veids

Ordspono paredzēts tikai intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas. Ordspono jāatšķaida, izmantojot aseptisku metodi.

- Ordspono pirmais cikls tiek ievadīts kā 4 stundu infūzija. Ja Ordspono tiek panests 2. cikla 1. dienā, visām nākamajām devām infūzijas laiku var saīsināt līdz 1 stundai.
- Ordspono nedrīkst ievadīt kā intravenozu piespiedu vai bolus tilpumu.
- Premedikācijas un postmedikācijas skatiet 1. tabulā.
- Devu, kuras netiek panestas, gadījumā, skatiet pārvaldības vadlīnijas 4., 5. un 6. tabulā.

Pēc Ordspono atšķaidīšanas, kā norādīts iepriekš, veiciet ievadīšanu šādi:

- pievienojiet sagatavoto intravenozās infūzijas maisu, kas satur galīgo Ordspono šķīdumu, intravenozajai caurulītei, kas izgatavota no polivinilhlorīda (PVC), polietilēna (PE) ar PVC vai poliuretāna (PU) pārklājumu. Ieteicams izmantot 0,2 mikronu vai 5 mikronu poliētersulfona (PES) filtru;
- uzpildiet ar Ordspono līdz intravenozās caurulītes galam;
- nejauciet Ordspono kopā ar citām zālēm vai vienlaicīgi neievadiet citas zāles pa to pašu intravenozo sistēmu;
- pēc Ordspono infūzijas pabeigšanas izskalojiet infūzijas sistēmu ar pietiekamu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīts viss infūzijas maisa saturs.

Uzglabāšana

Neatvērts flakons

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atšķaidīta šķīduma uzglabāšana

Atšķaidītam Ordspono infūzijas šķīdumam ir pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā šādi:

- ledusskapī (2 °C – 8 °C) visām devām līdz 24 stundām;
- istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C) līdz 6 stundām 0,2 mg devai ar albumīnu (cilvēka);
- istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C) līdz 12 stundām 0,5 mg vai lielākām devām.

Izmetiet atšķaidīto infūzijas šķīdumu, ja uzglabāšanas laiks pārsniedz šīs robežas.

Izmešana

Līdz minimumam jāsamazina farmaceitisko vielu izplūde vidē. Zāles nedrīkst izmest kanalizācijā, un jāizvairās no izmešanas kopā ar sadzīves atkritumiem.

Attiecībā uz šļirci un citu asu medicīnisko priekšmetu lietošanu un izmešanu stingri jāievēro šādi punkti:

- adatas un šļirces nekad nedrīkst izmantot atkārtoti;
- ievietojiet visas izlietotās adatas un šļirces asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā (vienreizlietojamajā konteinerā, kas ir izturīgs pret caurduršanu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.