

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ordspono 2 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Ordspono 80 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Ordspono 320 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ordspono 2 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett b'doża waħda fih 2 mg ta' odronextamab f'1 mL f'konċentrazzjoni ta' 2 mg/mL.

Ordspono 80 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett b'doża waħda fih 80 mg ta' odronextamab f'4 mL f'konċentrazzjoni ta' 20 mg/mL.

Ordspono 320 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett b'doża waħda fih 320 mg ta' odronextamab f'16 mL f'konċentrazzjoni ta' 20 mg/mL.

Odronextamab huwa antikorp bispeċifiku bbażat fuq l-immunoglobulina umana rikombinanti (Ig)G4 li jintrabat ma' CD20 u CD3. Odronextamab huwa prodott minn teknoloġija rikombinanti tad-DNA fil-koltura ta' sospensjoni taċ-ċelloli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż (CHO).

Eċċipjent b'effett magħruf

Il-kunjett ta' 2 mg ta' odronextamab fih 1 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 1 mL li huwa ekwivalenti għal 1 mg/mL.

Il-kunjett ta' 80 mg ta' odronextamab fih 4 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 4 mL li huwa ekwivalenti għal 1 mg/mL.

Il-kunjett ta' 320 mg ta' odronextamab fih 16 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 16 mL li huwa ekwivalenti għal 1 mg/mL.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara sa kemxejn opalexxenti, bla kulur sa safra ċara b'pH ta' 5.8 u firxa ta' ożmolalità ta' 276-414 mmol/kg għal 2 mg/mL (2 mg), u firxa ta' 291-437 mmol/kg għal 20 mg/mL (80 mg u 320 mg).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ordspiono bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikolari li reġgħet haġget jew refrattarja (r/r FL) wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika.

Ordspiono bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa li reġgħet haġget jew refrattarja (r/r DLBCL) wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ordspiono għandu jingħata biss taht is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' pazjenti bil-kanċer u li għandu aċċess għal appoġġ mediku xieraq għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet severi assoċjati mas-sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokina (CRS) (ara sezzjoni 4.4). Mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għall-użu f'każ ta' CRS għandha tkun disponibbli qabel l-ġħoti ta' Ordspiono għaċ-Ċiklu 1. Għandu jkun disponibbli aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn meta tintuża d-doża ta' qabel ta' tocilizumab.

Pożoloġija

Profilassi, premedikazzjonijiet u postmedikazzjonijiet għat-trattament ta' pazjenti b'r/r FL jew r/r DLBCL

Ordspiono għandu jingħata lil pazjenti idratati sew.

Il-premedikazzjonijiet għandhom jingħataw għal kull doża fiċ-Ċiklu 1 u fiċ-Ċiklu 2, fil-Jiem 1 u 8 u l-postmedikazzjonijiet għaċ-Ċiklu 1, fil-Jiem 3, 10, u 17, u ċ-Ċiklu 2, fil-Jum 2 kif deskritt fit-Tabella 1 biex jitnaqqas ir-riskju tas-sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokina (CRS) jew tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR) (ara sezzjoni 4.4). Il-premedikazzjonijiet jistgħu jitkomplew wara ċ-Ċiklu 2, Jum 8 sakemm id-doża tiġi ttollerata mingħajr ma jkun hemm CRS jew IRR. Barra minn hekk, hija rrakkomandata profilassi biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni (ara sezzjoni 4.4), is-sindromu tal-liżi tat-tumur (TLS), u r-reazzjonijiet avversi gastrointestinali (GI) ikkawżati mill-kortikosteroidi.

Tabella 1: Premedikazzjonijiet u postmedikazzjonijiet għal pazjenti b'r/r FL jew r/r DLBCL

Ċiklu ta' trattament u jum	Medikazzjoni	Doża	Ġħoti b'rabta mal-infużjoni ta' Ordspiono
Ċiklu 1: Jiem 1, 2, 8, 9, 15, u 16	Kortikosteroidi	Doża orali ta' 10 mg ta' dexamethasone jew ekwivalenti Ma tittehidx fil-jiem 2, 9, u 16 jekk l-infużjoni tingħata f'jiem konsekuttivi.	12 sa 24 siegħa qabel l-infużjoni
	Kortikosteroidi	Dexamethasone 20 mg ġol-vina	1 sa 3 sigħat qabel l-infużjoni
	Antistamina	Doża orali ta' 25 mg ta' diphenhydramine hydrochloride jew ġol-vina jew antistamina ekwivalenti	30 sa 60 minuta qabel l-infużjoni
	Antipiretiku	Paracetamol 650 mg sa 1 000 mg orali	30 sa 60 minuta qabel l-infużjoni

Ċiklu 1: Jiem 3, 10, u 17	Kortikosterojde	Doża orali ta' 10 mg ta' dexamethasone jew ekwivalenti	24 siegħa wara l-infużjoni
Ċiklu 2: Jum 1	Kortikosterojde	Doża orali ta' 10 mg ta' dexamethasone jew ekwivalenti	12 sa 24 siegħa qabel l-infużjoni
	Kortikosterojde	Dexamethasone 20 mg ġol-vina	1 sa 3 sigħat qabel l-infużjoni
	Antistamina	Doża orali jew ġol-vina ta' 25 mg ta' diphenhydramine hydrochloride jew antistamina ekwivalenti	30 sa 60 minuta qabel l-infużjoni
	Antipiretiku	Paracetamol 650 mg sa 1 000 mg orali	30 sa 60 minuta qabel l-infużjoni
Ċiklu 2: Jum 2	Kortikosterojde	Doża orali ta' 10 mg ta' dexamethasone jew ekwivalenti	24 siegħa wara l-infużjoni
Ċiklu 2: Jum 8	Kortikosterojde	Doża orali ta' 10 mg* ta' dexamethasone	1 sa 3 sigħat qabel l-infużjoni
	Antistamina	Doża orali jew ġol-vina ta' 25 mg ta' diphenhydramine hydrochloride jew antistamina ekwivalenti	30 sa 60 minuta qabel l-infużjoni
	Antipiretiku	Paracetamol 650 mg sa 1 000 mg orali	30 sa 60 minuta qabel l-infużjoni
* Jekk isehh CRS jew IRR bid-doża f'Jum 1 taċ-Ċiklu 2, agħti d-doża ta' 20 mg ta' dexamethasone ġol-vina sad-doża li jmiss sakemm id-doża tiġi ttollerata mingħajr ma jkun hemm CRS jew IRR.			

Doża rakkomandata

Id-doża rakkomandata għal Ordspono hija ppreżentata fit-Tabella 2. Għaċ-Ċikli 1 sa 4, ċiklu ta' trattament huwa ta' 21 jum. Kull doża għandha tingħata biss jekk tiġi ttollerata d-doża ta' qabel. Għal doži li mhumiex ittollerati, irreferi għat-Tabelli 4, 5, u 6.

Ordspono għandu jingħata sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli.

Tabella 2: Doża rakkomandata

		r/r FL	r/r DLBCL	
Jum tat-trattament		Doża ta' Ordspono		Durata tal-infużjoni
Ċiklu 1 ^a (Dożaġġ b'żieda Gradwali)	Jum 1	0.2 mg		Agħti Ordspono bħala infużjoni ta' 4 sigħat.
	Jum 2	0.5 mg		
	Jum 8	2 mg		
	Jum 9	2 mg		
	Jum 15	10 mg		
	Jum 16	10 mg		
Ċikli 2 sa 4 ^a	Jum 1	80 mg	160 mg	

		r/r FL	r/r DLBCL	
	Jum 8	80 mg	160 mg	Agħti Ordspono bħala infużjoni ta' 4 sigħat fiċ-Ċiklu 2, Jum 1. Jekk jiġi ttollerat, għad-dożi sussegwenti kollha li jibdew fiċ-Ċiklu 2, Jum 8, il-ħin tal-infużjoni jista' jitnaqqas għal siegħa.
	Jum 15	80 mg	160 mg	
Manteniment (Kull ġimagħtejn)	Ibda ġimgħa wara t-tmiem taċ-Ċiklu 4	160 mg	320 mg	Agħti Ordspono bħala infużjoni ta' siegħa kull ġimagħtejn sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli.
Manteniment (Kull 4 ġimgħat)	Jekk pazjent ikollu rispons shiħ (CR) għal 9 xhur, agħti d-doża ta' manteniment ta' Ordspono kull 4 ġimgħat.	160 mg	320 mg	Agħti Ordspono bħala infużjoni ta' siegħa kull 4 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli.
r/r FL=limfoma follikulari li reġgħet harġet jew refrattarja; r/r DLBCL="limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa li reġgħet harġet jew refrattarja ^a Għaċ-Ċikli 1 sa 4, ċiklu ta' trattament huwa ta' 21 jum.				

Rakkomandazzjonijiet biex terġa' tinbeda t-terapija b'Ordspono wara dewmien fl-ghoti tad-doża f'pazjenti b'r/r FL jew r/r DLBCL

It-Tabella 3 tipprovdi rakkomandazzjonijiet biex terġa' tinbeda t-terapija wara dewmien fl-ghoti tad-doża. Għal rakkomandazzjonijiet dwar il-bidu mill-ġdid tat-terapija wara dewmien fl-ghoti tad-doża minhabba CRS, ara t-Tabella 4, jew minhabba IRR jew TLS, ara t-Tabella 6.

Tabella 3: Rakkomandazzjonijiet biex terġa' tinbeda t-terapija b'Ordspono wara dewmien fl-ghoti tad-doża

Ċiklu	Jum	L-aħhar doża mogħtija	Il-ħin mill-aħhar doża mogħtija	Azzjoni għad-doża li jmiss
1	1	0.2 mg	Aktar minn 3 ijiem	Ibda mill-ġdid minn 0.2 mg (Ċiklu 1, Jum 1)
	2	0.5 mg	Inqas minn ġimagħtejn	Agħti d-doża skedata li jmiss ^a
			Ġimagħtejn jew aktar	Ibda mill-ġdid minn 0.2 mg (Ċiklu 1, Jum 1)
	8 u 9	2 mg	Inqas minn 3 ġimgħat	Agħti d-doża skedata li jmiss ^a
			3 sa 4 ġimgħat	Agħti 2 mg (Ċiklu 1, Jum 9), imbagħad erġa' kompli l-iskeda tat-trattament ippjanata.
			Aktar minn 4 ġimgħat	Ibda mill-ġdid minn 0.2 mg (Ċiklu 1, Jum 1)
	15 u 16	10 mg	Inqas minn 3 ġimgħat	Agħti d-doża skedata li jmiss ^a

			3 sa 5 ġimghat	Agħti 10 mg (Ċiklu 1, Jum 16), u mbagħad kompli l-iskeda tat-trattament ippjanata.
			Aktar minn 5 ġimghat	Ibda mill-ġdid minn 0.2 mg (Ċiklu 1, Jum 1)
2 sa 4	1, 8, 15	• r/r FL: 80 mg • r/r DLBCL: 160 mg	Inqas minn 7 ġimghat	Agħti d-doża skedata li jmiss ^a
			7 sa 10 ġimghat	Agħti 10 mg (Ċiklu 1, Jum 16), imbagħad erġa’ kompli l-iskeda tat-trattament ippjanata.
			Aktar minn 10 ġimghat	Ibda mill-ġdid minn 0.2 mg (Ċiklu 1, Jum 1)
Manteniment	Kull ġimagħtejn JEW Kull 4 ġimghat wara li s-CR jinżamm għal 9 xhur	• r/r FL: 160 mg • r/r DLBCL: 320 mg	Inqas minn 7 ġimghat	Agħti d-doża skedata li jmiss ^a
			7 sa 10 ġimghat	Agħti 10 mg (Ċiklu 1, Jum 16), imbagħad erġa’ kompli l-iskeda tat-trattament ippjanata.
			Aktar minn 10 ġimghat	Ibda mill-ġdid minn 0.2 mg (Ċiklu 1, Jum 1)

NOTA: Agħti l-premedikazzjonijiet u l-postmedikazzjonijiet skont it-Tabella 1.

r/r FL=limfoma follikulari li reġgħet harġet jew refrattorja; r/r DLBCL=“limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa li reġgħet harġet jew refrattorja

^a Skont it-Tabella 2, erġa’ ibda l-iskeda tat-trattament mingħair ma taqbez dozi.

Ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi fit-trattament ta' pazjenti b'r/r FL jew r/r DLBCL

Sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokina

Is-CRS għandu jiġi identifikat skont il-preżentazzjoni klinika (ara sezzjoni 4.4). Kawżi oħra ta' deni, ipossija u pressjoni baxxa għandhom jiġu evalwati u ttrattati. Jekk ikun hemm suspett ta' CRS, waqqaf Ordspono sakemm ikun hemm fejqan mis-CRS. Is-CRS għandu jiġi ġestit skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 4. Għandha tingħata terapija ta' appoġġ għas-CRS, li tista' tinkludi kura intensiva għal CRS sever jew ta' periklu għall-ħajja.

Jekk isehh CRS tal-Grad 1, 2 jew 3, għandhom jingħataw il-premedikazzjonijiet qabel id-doża li jmiss ta' Ordspono u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod aktar frekwenti. Irreferi għat-Tabella 1 għal aktar informazzjoni dwar il-premedikazzjonijiet.

Tabella 4: Rakkomandazzjonijiet għall-ġestjoni tas-sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokina

Grad ^a	Sintomi preżenti	Azzjonijiet
Grad 1	Deni $\geq 38^{\circ}\text{C}$	• Waqqaf l-infużjoni ta' Ordspono. • Immaniġġja skont il-linji gwida tal-prattika attwali. F'kazijiet ta' età avvanzata, komorbiditajiet, deni refrattarju għall-antipiretiċi, ikkunsidra d-doża ta' dexamethasone^b u/jew ta' tocilizumab^c. • Kompli meta jkun hemm fejqan mis-sintomi kliniċi tas-CRS^d.
Grad 2	Deni $\geq 38^{\circ}\text{C}$ bi: Pressjoni baxxa li ma teħtieġx vażopressuri u/jew ipossija li teħtieġ ossiġenu bi fluss baxx ^e permezz ta' kannula nażali jew infih	• Waqqaf l-infużjoni ta' Ordspono u aġhti dexamethasone^b u/jew tocilizumab^c. • Kompli meta jkun hemm fejqan mis-sintomi kliniċi tas-CRS^d. • Għad-doża li jmiss ta' Ordspono, immonitorja b'mod aktar frekwenti u kkunsidra rikoveru l-isptar. • Għal CRS tal-Grad 2 rikorrenti, immaniġġja b'CRS tal-Grad 3.
Grad 3	Deni $\geq 38^{\circ}\text{C}$ bi: Pressjoni baxxa li teħtieġ vażopressur (bi jew mingħajr vażopressuri) u/jew ipossija li teħtieġ ossiġenu bi fluss għoli ^e permezz ta' kannula nażali, maskra tal-wiċċ, maskra tal-ossiġenu ("non-rebreather mask"), jew maskra Venturi.	• Waqqaf l-infużjoni ta' Ordspono, aġhti d-doża ta' dexamethasone^f u/jew tocilizumab^c, u pprovidi terapija ta' appoġġ, li tista' tinkludi kura intensiva. • Meta jkun hemm fejqan mis-sintomi kliniċi tas-CRS, id-doża li jmiss ta' Ordspono għandha tingħata mill-inqas 5 ijiem wara d-doża ta' qabel kif ġej: • Ibghat l-isptar għad-doża li jmiss ta' Ordspono. • Għas-CRS li jseħh fiċ-Ċiklu 1, Jum 1 jew Ċiklu 1, Jum 2, id-doża ta' 0.2 mg jew 0.5 mg ta' Ordspono għandhom jiġu ripetuti, rispettivament. • Għas-CRS li jseħh fiċ-Ċiklu 1, Jum 8 jew aktar tard, naqqas għal 50% tal-aħhar doża li tkun ingħatat. • Jekk ma jkunx hemm rikorrenza, lesti d-dożaġġ b'żieda gradwali (jekk applikabbli) u kompli aġhti skont it-Tabella 2. • Jekk jerga' jseħh CRS, immaniġġja skont il-gwida f'din it-tabella. Jekk is-CRS ikun refrattarju għal dexamethasone u tocilizumab: • Ikkunsidra terapija antiċitokina alternattiva u/jew terapija ta' immunosuppressjoni alternattiva.
Grad 4	Deni $\geq 38^{\circ}\text{C}$ bi: Pressjoni baxxa li teħtieġ diversi vażopressuri (minbarra l-vażopressuri) u/jew ipossija li teħtieġ l-ossiġenu bi pressjoni pożittiva (eż., CAP, BiPAP, intubazzjoni, u ventilazzjoni mekkanika).	• Waqqaf għalkollox Ordspono. • Immaniġġja s-CRS billi tagħti dexamethasone^f u/jew tocilizumab^c u pprovidi terapija ta' appoġġ, li tista' tinkludi kura intensiva. Jekk is-CRS ikun refrattarju għal dexamethasone u tocilizumab: • Ikkunsidra terapija antiċitokina alternattiva u/jew terapija ta' immunosuppressjoni alternattiva.

Grad ^a	Sintomi preżenti	Azzjonijiet
^a	Abbażi tal-klassifikazzjoni ta' kunsens tas-Socjeta' Amerikana għal Terapija ta' Trapjant u Ċellulari (<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> , ASTCT) għas-CRS (Lee et al., 2019).	
^b	Dexamethasone għandu jingħata f'doża ta' 10-20 mg kuljum għol-vina (jew ekwivalenti).	
^c	Tocilizumab 8 mg/kg għol-vina fuq perjodu ta' siegħa (id-doża ma għandhiex tkun ta' aktar minn 800 mg) kif meħtiegħ għall-ġestjoni tas-CRS.	
^d	Jekk ikun hemm dewmien fl-għoti tad-doża, irreferi għat-Tabella 3 għal informazzjoni dwar it-tkomplija ta' Ordspino wara dewmien fl-għoti tad-doża.	
^e	Ossigenu bi fluss baxx definit bħala ossigenu mogħti $b' < 6$ l/minuta: ossigenu bi fluss għoli definit bħala ossigenu mogħti $b' \geq 6$ l/minuta.	
^f	Dexamethasone għandu jingħata f'doża ta' 10-20 mg għol-vina kull 6 sigħat.	

Tossiċità newroloġika

Mal-ewwel sinjal ta' tossiċità newroloġika, inkluż l-ICANS, ikkunsidra evalwazzjoni newroloġika u eskcludi kawżi oħra ta' sintomi newroloġiċi. Ipprovdi terapija ta' appoġġ, li tista' tinkludi l-kura intensiva.

It-Tabella 5 tipprovdi rakkomandazzjonijiet għall-ġestjoni tal-ICANS. It-Tabella 6 tinkludi rakkomandazzjonijiet għall-ġestjoni ta' tossiċità newroloġika eskluż l-ICANS, minbarra reazzjonijiet avversi oħra.

Tabella 5: Rakkomandazzjonijiet għall-ġestjoni tal-ICANS

Grad ^{a,b}	Sintomi preżenti ^b	Azzjonijiet
Grad 1	Puntegġ ICE ^c 7-9 jew, livell imnaqqas ta' kemm wiehed iħossu f'sensih: wiehed iqum mill-irqad b'mod spontanju	Waqqaf Ordspino sakemm jgħaddi l-ICANS.^d - Kura ta' appoġġ: - Immonitorja s-sintomi newroloġiċi. - Ikkunsidra konsultazzjoni u immaġni newroloġika, kif indikat klinikament. - Ikkunsidra profilassi tal-aċċessjoni b'medicini li ma jheddlux kontra l-aċċessjoni (bħal levetiracetam). - Ikkunsidra dexamethasone. Jekk iseħħ flimkien ma' CRS, ittratta wkoll b'tocilizumab.^e
Grad 2	Puntegġ ICE ^c 3-6 jew, livell imnaqqas ta' kemm wiehed iħossu f'sensih: wiehed iqum mill-irqad meta' jisma' lehen	Waqqaf Ordspino sakemm jgħaddi l-ICANS.^d - Kura ta' appoġġ skont Grad 1. - Doża wahda ta' dexamethasone 10 mg għol-vini u vvaluta mill-ġdid. Irrepeti kull 6 sa 12-il siegħa kif meħtiegħ sal-fejqa jew il-linja bażi. Jekk iseħħ flimkien ma' CRS, ittratta wkoll b'tocilizumab.^e

Grad^{a,b}	Sintomi preżenti^b	Azzjonijiet
Grad 3	Punteġġ ICE^c 0-2 jew, livell imnaqqas ta' kemm wiehed ihossu f' sensih: wiehed iquim biss meta jkun hemm stimolu tattili, jew aċċessjonijiet, jew: • kwalunkwe aċċessjoni klinika, fokali jew ġeneralizzata li tfiq malajr, jew • aċċessjonijiet mhux konvulżivi fuq elettroencefalogramma (EEG) li jfiqu b' intervent, jew żieda fil-pressjoni intrakranjali (ICP): edema fokali/lokali fuq immaġni newroloġika	Waqqaf Ordspono għalkollox. • Kura ta' appoġġ skont Grad 1. • Dexamethasone 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat jew methylprednisolone 1 mg/kg ġol-vini kull 12-il siegħa.^f Jekk isehh flimkien ma' CRS, ittratta wkoll b'tocilizumab.^e
Grad 4	Punteġġ ICE^c 0 jew, livell imnaqqas ta' kemm wiehed ihossu f' sensih jew: • il-pazjent ma jqux jew ikun jehtieg stimuli tattili qawwijin jew ripetittivi biex iquim, jew • kważi telf mis-sensi jew koma, jew aċċessjonijiet, jew: • aċċessjoni fit-tul ta' periklu għall-ħajja (> 5 minuti), jew • aċċessjonijiet kliniċi jew elettriċi ripetittivi mingħajr ritorn għal-linja bażi bejn kull waħda, jew sejbiet motorji: • dgħufija motorja fokali profonda bħal emipareżi jew parapareżi, jew żieda fil-pressjoni intrakranjali (ICP)/edema ċerebrali, b'sinjali/sintomi bħal: • edema ċerebrali diffuża fuq immaġni newroloġika, jew • qagħda deċerebrata jew dekortikata, jew • palsija tan-nerv VI kranjali, jew • papilloedema, jew • trijad ta' Cushing	Waqqaf Ordspono għalkollox. • Ikkunsidra kura tal-ICU kif indikat klinikament, ikkunsidra ventilazzjoni mekkanika għal protezzjoni tal-pajp tan-nifs. • Kura ta' appoġġ skont Grad 1. • Doża għolja ta' kortikosteroidi.^{f, g} • Jekk issehħ żieda fil-pressjoni intrakranjali (ICP)/edema ċerebrali, segwi miżuri ta' standard ta' kura biex tikkontrolla l-ICP; ikkunsidra konsultazzjoni ta' kirurgija newroloġika. Jekk isehh flimkien ma' CRS, ittratta wkoll b'tocilizumab.^e
^a Grad tal-ICANS skont il-Klassifikazzjoni ta' Kunsens ta' ICANS tal-ASTCT. ^b Il-grad tal-ICANS huwa ddeterminat skont l-aktar avveniment sever (punteġġ ICE, livell ta' kemm wiehed ihossu f' sensih, aċċessjonijiet, sejbiet motorji, żieda fl-ICP/edema ċerebrali) mhux attribwibbli għal xi kawża ohra.		

Grad ^{a,b}	Sintomi preżenti ^b	Azzjonijiet
^c	Jekk il-pazjent jista' jkun u jista' jagħmel Valutazzjoni tal-ICE, ivvaluta: Orientazzjoni (orjentat għas-sena, għax-xahar, għall-belt, għall-isptar = 4 punti); Għoti ta' ismijiet (semmi 3 oġġetti, eż. ipponta lejn l-arloġġ, pinna, buttuna = 3 punti); Segwitu ta' Kmand (eż., "urini 2 swaba") jew "aġhlaq għajnejn u oħroġ ilsienek" = punt 1); Kitba (hila li jikteb sentenza standard = punt 1); u Attenzjoni (għodd b'lura minn 100 sa għaxra = punt 1). Jekk il-pazjent ma jistax iqum u ma jistax jagħmel Valutazzjoni tal-ICE (ICANS Grad 4) = 0 punti.	
^d	Jekk hemm dewmien fl-għoti tad-doża, irreferi għat-Tabella 3 għal informazzjoni dwar il-bidu mill-ġdid ta' Ordspoġo wara dewmien fl-għoti tad-doża.	
^e	Tocilizumab 8 mg/kg ġol-vini għal siegħa (ma jaqbiżx 800 mg/doża).	
^f	Hija rakkomandata profilassi antifungali f'pazjenti li jirċievu kortikosteroidi għat-trattament ta' CRS u/jew tossiċità newroloġika, kif indikat klinikament.	
^g	Pereżempju, methylprednisolone 1000 mg/jum ġol-vini għal 3 ijiem, segwit minn tnaqqis fid-doża rapidu.	

Reazzjonijiet avversi oħra

Tabella 6: Modifiki fid-doża għal reazzjonijiet avversi oħrajn

Reazzjoni avversa	Severità	Modifiki fid-doża ta' Ordspoġo
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni	Grad 2	Interrompi u mmanigġja b'mod xieraq. Kompli b'rata ta' infużjoni ta' 50% u žid skont it-tolleranza.
	Grad 3	Interrompi u mmanigġja skont il-prattika klinika standard. Wara li l-avveniment jgħaddi, stenna 24 siegħa u rrepeti d-doża (naqqas b'50% għad-doži ta' ≥ 2 mg).
	Grad 4	Waqqaf għalkollox.
Infezzjonijiet	Gradi 1 sa 4	Waqqaf Ordspoġo f'pazjenti b'infezzjoni attiva sakemm l-infezzjoni tgħaddi. ^a Għal Grad 4, ikkunsidra l-waqfien permanenti ta' Ordspoġo. ^a
Tossiċità newroloġika eskluż l-ICANS	Grad 2 ^b u 3	Waqqaf Ordspoġo sakemm is-sintomi ta' tossiċità newroloġika jitjiebu għal Grad 1 jew il-linja bażi. Ipprovdi terapija ta' appoġġ u kkunsidra evalwazzjoni newroloġika.
	Grad 4	Waqqaf Ordspoġo għalkollox.
Sindromu tal-liži tat-tumur	Grad 3 u 4	Waqqaf Ordspoġo u mmanigġja skont il-prattika klinika standard. Wara fejqan shih: - Għal doži ta' ≤ 0.5 mg, erga' ibda minn 0.2 mg (Ċiklu 1, Jum 1). Jekk ma jkunx hemm rikorrenza, kompli bl-iskeda tad-dożaġġ skont it-Tabella 2. - Għal doži ta' ≥ 2 mg, kompli b'50% tal-aħħar doża li tkun ingħatat. Jekk ma jkunx hemm rikorrenza, kompli bl-iskeda tad-dożaġġ skont it-Tabella 2 minghajr ma taqbez doži. - Jekk jerga' jsehħ TLS, immanigġja skont il-gwida f'din it-tabella. Halli mill-inqas jumejn bejn doži konsekuttivi sa tmiem iċ-Ċiklu 1.

Reazzjoni avversa	Severità	Modifiki fid-doża ta' Ordspono
Newtropsenja	Għadd assolut ta' newtrofili ta' inqas minn $0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf Ordspono sakemm l-għadd assolut ta' newtrofili jkun ta' $0.5 \times 10^9/L$ jew ogħla. ^a
Tromboċitopenja	Għadd ta' pjastrini inqas minn $50 \times 10^9/L$	Waqqaf Ordspono sakemm l-għadd ta' pjastrini jkun ta' $50 \times 10^9/L$ jew ogħla. ^a
Reazzjonijiet avversi oħrajn	Reazzjoni avversa oħra tal-Grad 3	Waqqaf Ordspono sa fejqan shih, fejqan sa Grad 1 jew sal-linja bażi mbagħad kompli d-dożaġġ. ^a
	Reazzjoni avversa oħra tal-Grad 4	Waqqaf għalkollox. Il-pazjenti b'anormalità temporanja tal-laboratorju tal-Grad 4 jistgħu jerġgħu jibdeu it-trattament ^a meta jkollhom fejqan sa Grad 1 jew sal-linja bażi.
Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati fuq il-bażi tal-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għall-Avvenimenti Avversi (NCI CTCAE) il-Verżjoni 4.03 fl-Istudju 1333 u l-Verżjoni 5.0 fl-Istudju 1625. ^a Jekk ikun hemm dewmien fl-għoti tad-doża, irreferi għat-Tabella 3 għar-rakkomandazzjonijiet dwar it-tkomplija ta' Ordspono wara dewmien fl-għoti tad-doża. ^b Għandu jiġi kkunsidrat it-tip ta' tossiċità newroloġika qabel tittieħed deċiżjoni li jitwaqqaf Ordspono.		

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa rrakkomandat għall-pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa rrakkomandat għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa rrakkomandat għall-pazjenti b'indeboliment hafif sa moderat tal-fwied. Ordspono ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (total ta' bilirubina > 3 sa $10 \times \text{ULN}$ u kwalunkwe AST). Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għal pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ordspono fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati. Ma hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ordspono huwa għall-użu ġol-vina wara d-dilwizzjoni biss.

- L-ewwel ċiklu ta' Ordspono jingħata bħala infużjoni ta' 4 sigħat. Jekk Ordspono jiġi ttollerat fiċ-Ċiklu 2, Jum 1, il-hin tal-infużjoni jista' jitnaqqas għal siegħa għad-dożi sussegwenti kollha. Irreferi għat-Tabella 2.
- Ordspono għandu jingħata bħala infużjoni ġol-vina minn linja tal-infużjoni apposta.
- Ordspono ma għandux jingħata bħala push jew bolus ġol-vina.
- Ara t-Tabella 1 għall-premedikazzjonijiet u l-postmedikazzjonijiet.
- Għal dożi li mhumiex ittollerati, irreferi għat-Tabelli 4, 5 u 6 għall-gwida dwar il-ġestjoni.

Ordspono għandu jiġi dilwit bl-użu ta' teknika asettika.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni ta' Ordspono qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6. Il-materjali kompatibbli għall-użu tat-tubi huma deskritti wkoll f'sezzjoni 6.6. Huwa rakkomandat li tuża filtru magħmul mill-polietersulfon (PES) ta' 0.2 jew 5 mikroni.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati. Jekk tintuża soluzzjoni li fiha Albumina (Umana) f'każijiet kif indikat fis-sezzjoni 6.6, l-isem u n-numru tal-lott għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar biex tiġi żgurata traċċabilità sħiħa.

Sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokina (CRS) u reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR)

Ordspono jista' jikkawża s-sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokina (CRS), li jista' jkun ta' natura serja jew ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.8).

Is-sinjali u s-sintomi kliniċi tas-CRS kienu jinkludu, iżda ma kinux limitati għal, deni, pressjoni baxxa, ipossija, takikardija, kessa, dispnea u uġiġħ ta' ras. L-avvenimenti tas-CRS sehhew l-aktar fiċ-Ċiklu 1. Giet osservata zieda temporanja fl-enzimi tal-fwied f'pazjenti li kellhom CRS. Ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-ġestjoni tas-CRS.

Għandha tinbeda terapija skont l-iskeda ta' dożaġġ b'zieda gradwali, għandhom jingħataw premedikazzjonijiet biex jitnaqqas ir-riskju ta' CRS, u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kif xieraq għal CRS potenzjali wara Ordspono. L-iskeda ta' dożaġġ b'zieda gradwali u l-premedikazzjonijiet ġew stabbiliti biex itaffu r-riskju ta' CRS u għandhom jiġu segwiti (ara sezzjoni 4.2).

Monitoraġġ u ġestjoni tas-CRS

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' CRS waqt u wara l-għoti ta' Ordspono għal ġestjoni immedjata u għandhom jibqgħu fil-viċinanzi ta' faċilità tal-kura tas-saħħa kwalifikata għal mill-inqas 24 siegħa wara li tingħata kull doża skont l-iskeda ta' dożaġġ b'zieda gradwali ta' Ordspono u wara l-ewwel doża sħiħa. Mal-ewwel sinjal ta' CRS, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati minnufih dwar jekk għandhomx bżonn jiġu rikoverati l-isptar, immaniġġjati skont il-gwida pprovduta fit-Tabella 4, u għandhom jingħataw kura ta' appoġġ; waqqaf jew issospendi b'mod permanenti Ordspono skont is-severità. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku minnufih jekk f'xi hin ikollhom sinjali jew sintomi ta' CRS.

Il-pazjenti li jkollhom CRS (jew reazzjonijiet avversi oħrajn li jfixxlu kemm huma jhossuhom f'sensihom) għandhom jiġu evalwati u jingħataw parir biex ma jsuqux u biex ma jhaddmux makkinarju tqil jew potenzjalment perikoluż sakemm jgħaddi (ara sezzjoni 4.7).

Xi manifestazzjonijiet ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR) jistgħu ma jkunux klinikament distinti minn manifestazzjonijiet ta' CRS. Għall-IRR, waqqaf, naqqas ir-rata tal-infużjoni, jew issospendi għalkollox Ordspono skont is-severità tar-reazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Infezzjonijiet serji

Ordspono jista' jikkawża infezzjonijiet serji jew fatali (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ u ġestjoni tal-infezzjonijiet serji

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati qabel u waqt it-trattament b'Ordspono għall-possibbiltà ta' infezzjonijiet batteriċi, fungali, u infezzjonijiet virali ġodda jew attivati mill-ġdid u jiġu ttrattati kif xieraq. Ordspono ma għandux jingħataw fil-preżenza ta' infezzjoni attiva. Wiehed għandu joqgħod attent meta jikkunsidra l-użu ta' Ordspono f'pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet rikorrenti jew kronika. Agħti l-antimikrobiċi profilattiki kif xieraq.

Huwa rrakkomandat li-pazjenti kollha jingħataw trattament profilattiku għall-pulmonite *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Huwa rrakkomandat trattament profilattiku għal pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet bil-virus tal-erpette u infezzjonijiet ta' ċitomegalovirus (CMV). Huwa rrakkomandat trattament antivirali għal pazjenti b'antigene pożittiv tal-wieċ tal-epatite B, antikorp ewlieni tal-epatite B, u/jew kontenut virali li jista' jitkejjel. Għandha tiġi kkunsidrata immunoglobulina ġol-vina (IVIG) skont il-linji gwida.

Ġiet irrappurtata newtropenija bid-deni matul it-trattament b'Ordspono. Fil-każ ta' newtropenija bid-deni, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal infezzjoni u jiġu mmanigġjati bl-antibijotiċi, fluwidi, u kura ta' appoġġ oħra, skont il-linji gwida lokali.

Waqqaf Ordspono jew ikkunsidra l-waqfien għalkollox ta' Ordspono skont is-severità (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità newroloġika

Wara t-trattament b'Ordspono, sehħew tossiċitajiet newroloġiċi, bħal sindromu ta' newrotossiċità assoċjat ma' ċelloli effettur immuni (ICANS), afaġja, u enċefalopatija, li jistgħu jkunu severi.

Monitoraġġ u ġestjoni ta' tossiċitajiet newroloġiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' tossiċità newroloġika, jiġu evalwati, u jingħataw kura ta' appoġġ; waqqaf jew issospendi b'mod permanenti Ordspono skont is-severità (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika jekk isehħu sinjali jew sintomi ta' tossiċità newroloġika.

Sindromu tal-liżi tat-tumur (TLS)

Ġie rrapportat TLS f'pazjenti li rċievu odronextamab (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'tumur b'massa għolja, tumuri proliferattivi malajr, jew disfunzjoni renali jinsabu f'riskju akbar għas-sindromu tal-liżi tat-tumur. Pazjenti b'riskju miżjud ta' TLS għandu jkollhom idratazzjoni xierqa u jingħataw antiiperuriċemiċi profilattiki (eż., allopurinol jew rasburicase) qabel l-għoti ta' odronextamab.

Monitoraġġ u ġestjoni ta' TLS

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' TLS, inklużi kimiki fid-dem, u kwalunkwe anormalità għandha tiġi mmanigġjata fil-pront.

Pulmonite/Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)

Ġiet irrappurtata pulmonite/ILD, li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja jew fatali, f'pazjenti li rċievu odronextamab u din għandha tiġi kkunsidrata f'każ ta' sintomi respiratorji mingħajr ebda patoġnu kawżattiv.

Kard tal-pazjent

Il-Kard tal-Pazjent tiddekrivi s-sinjali u s-sintomi komuni ta' CRS u ta' tossiċità newroloġika, inkluż ICANS, u tipprovdi struzzjonijiet dwar meta pazjent għandu jfittex attenzjoni medika minnufih. Min johroġ ir-riċetti għandu jiddiskuti r-riskji tat-terapija b'Ordspono mal-pazjent. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-Kard tal-Pazjent, jingħataw struzzjonijiet biex iżommuha dejjem magħhom, u juruha lill-fornituri tal-kura tas-saħħa kollha tagħhom.

Immunizzazzjoni

Vaċċini ħajjin u/jew vaċċini attenwati ħajjin ma għandhomx jingħataw fl-istess hin ma' Ordspiono. Ma sarux studji f'pazjenti li dan l-aħħar hađu vaċċini ħajjin.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih polysorbate 80, li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Il-bidu tat-trattament b'Ordspiono jikkawża żieda temporanja fiċ-ċitokini, li jistgħu jrażżnu l-attivitajiet tal-enzima CYP450. L-akbar riskju huwa matul iċ-Ċiklu 1 f'pazjenti li jkunu qed jirċievu substrati ta' CYP450 fl-istess hin, b'mod partikolari dawk b'indiċi terapewtiku limitat (eż. warfarin, ċiklosporina jew teofillina). Mal-bidu tat-terapija b'Ordspiono f'pazjenti li jkunu qed jiġu ttrattati b'substrati ta' CYP450 b'indiċi terapewtiku limitat, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ terapewtiku.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċettivi

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Ordspiono u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-użu ta' Ordspiono f'nisa tqal. Ma sar l-ebda studju dwar it-tossicità riproduttiva jew tal-iżvilupp tal-annimali b'odronextamab. L-immunoglobulina umana G (IgG) hija magħrufa li tgħaddi mill-plaċenta; għalhekk, odronextamab għandu l-potenzjal li jiġi ttrasferit mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, odronextamab jista' jikkawża ħsara lill-fetu, inkluż limfoċitopenja taċ-ċelloli B, meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjoni 5.1). L-użu ta' Ordspiono mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Ma hemm l-ebda informazzjoni dwar il-preżenza ta' odronextamab fil-ħalib tal-bniedem, l-effetti fuq it-tarbija mreda', jew l-effetti fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Huwa magħruf li l-IgG uman tista' titneħħa fil-ħalib tal-bniedem. In-nisa għandhom jingħataw parir li ma jreddghux waqt it-trattament b'Ordspiono u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża minħabba r-riskju potenzjali ta' reazzjonijiet avversi serji fit-tarbija mreda'.

Fertilità

Ma hemm l-ebda data disponibbli dwar l-effett ta' odronextamab fuq il-fertilità. Studji f'annimali ma urewx effetti dannużi fuq l-organi riproduttivi maskili jew femminili jew fuq il-parametri tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ordspiono għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti li jkollhom CRS (jew reazzjonijiet avversi oħrajn li jfixxlu kemm huma jhossuhom f'sensihom) għandhom jiġu evalwati u jingħataw parir biex ma jsuqux u biex ma jhaddmux makkinarju tqil jew potenzjalment perikoluż sakemm jgħaddi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sikurezza

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu s-sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokina (54%), in-newtrotropenija (41%), id-deni (39%), l-anemija (38%), it-tromboċitopenja (27%), id-dijarea (24%) u l-COVID-19 (22%).

L-aktar reazzjonijiet avversi severi komuni (NCI CTCAE tal-Grad ≥ 3) kienu n-newtrotropenija (34%), l-anemija (19%), it-tromboċitopenja (13%), il-limfopenija (12%), il-pulmonite (10%), il-lewkopenija (9%), il-COVID-19 (8%), l-ipokalemija (6%), u l-iperglicemija (5%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu s-sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokina (14%), il-pulmonite (9%), il-COVID-19 (9%), u d-deni (6%).

Il-frekwenza tal-interruzzjoni tal-infużjoni ta' Ordspino minhabba reazzjoni avversa kienet ta' 16%. Il-frekwenza tat-twaqqif tat-trattament minhabba reazzjoni avversa kienet ta' 14%. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal waqfien kienu l-COVID-19 (2.4%), il-pulmonite (1.3%), u l-enċefalopatija (0.8%).

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Sakemm ma jkunx iddikjarat mod ieħor, il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq frekwenzi ta' avvenimenti avversi minn kull kawża identifikati fi studju miġbur dwar is-sigurtà ta' popolazzjoni ta' 372 pazjent li ngħataw odronextamab bħala aġent wieħed f'żewġ studji b'tikketta miftuħa ta' aktar minn ċentru wieħed (Studju 1333 u Studju 1625), inklużi 153 pazjent b'r/r FL u 219 pazjent b'r/r DLBCL. L-esponiment medjan għal odronextamab kien ta' 20.4 ġimgħa (medda: 0.4 sa 195.7 ġimgħa) (ara sezzjoni 5.1).

Matul l-iżvilupp intużaw żewġ korsijiet b'żieda gradwali differenti. Il-kors b'żieda gradwali ġie mmodifikat biex jittaffa r-riskju ta' CRS wara li ġew irregistrati 175 pazjent (74 b'r/r FL u 101 b'r/r DLBCL). Id-data għas-CRS u l-IRR hija rrapportata f' 197 pazjent (79 b'r/r FL u 118 b'r/r DLBCL) li rċevew il-kors ta' dożaġġ rakkomandat b'żieda gradwali.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt fit-Tabella 7 skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) tal-MedDRA u l-kategoriji ta' frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni dekrexxenti ta' frekwenza skont l-SOC u t-terminu ppreferut.

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'Ordspino

Sistema tal-klassifika tal-organi terminu ppreferut	Il-Gradi kollha	Gradi 3 jew 4
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Infezzjoni tal-COVID-19 ^a	Komuni ħafna	Komuni
Pulmonite ^b	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Infezzjoni taċ-ċitomegalovirus ^c	Komuni ħafna	Komuni
Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq ^d	Komuni ħafna	Mhux komuni
Infezzjoni fil-kanal tal-awrina	Komuni ħafna	Komuni
Infezzjoni bil-virus tal-erpette ^e	Komuni ħafna	Komuni
Infezzjoni fl-apparat respiratorju ^f	Komuni	Komuni

Infezzjoni fungali ^g	Komuni	Mhux komuni
Sinusite	Komuni	Mhux komuni
Sepsi ^h	Komuni	Komuni
Batteremija	Komuni	Komuni
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		
Anemija	Komuni hafna	Komuni hafna
Newtopenja	Komuni hafna	Komuni hafna
Tromboċitopenja	Komuni hafna	Komuni hafna
Lewkopenja	Komuni hafna	Komuni
Limfopenja	Komuni hafna	Komuni hafna
Newtopenja bid-deni	Komuni	Komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja		
Sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokina ⁱ	Komuni hafna	Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Ipokalimija	Komuni hafna	Komuni
Tnaqqis fl-aptit	Komuni hafna	Mhux komuni
Iperglicemija	Komuni hafna	Komuni
Iponatremija	Komuni hafna	Komuni
Ipofofatimija	Komuni hafna	Komuni
Ipomanjeżemija	Komuni	Mhux irrappurtata
Ipoalbuminemija	Komuni	Mhux komuni
Sindromu tal-liżi tat-tumur	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi psikjatriċi		
Nuqqas ta' rqađ	Komuni hafna	Mhux komuni
Bidliet fl-istat mentali ^j	Komuni	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża		
Uġiġħ ta' ras	Komuni hafna	Mhux komuni
Newropatija periferali	Komuni	Mhux komuni
Afasja ^k	Mhux komuni	Mhux komuni
Newrotossicità	Mhux komuni	Mhux komuni
Sindromu ta' newrotossicità assoċjat ma' ċelloli effettur immuni ^l	Mhux komuni	Mhux irrappurtata
Disturbi fil-qalb		
Takikardija	Komuni	Komuni
Disturbi vaskulari		
Pressjoni baxxa	Komuni hafna	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Sogħla	Komuni hafna	Mhux irrappurtata
Dispnea	Komuni hafna	Mhux komuni
Mard interstizjali tal-pulmun	Komuni	Komuni

Disturbi gastro-intestinali		
Dijarea	Komuni hafna	Komuni
Dardir	Komuni hafna	Mhux komuni
Ugigh addominali ^m	Komuni hafna	Komuni
Stitikezza	Komuni hafna	Mhux irrappurtata
Rimettar	Komuni hafna	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Raxx ⁿ	Komuni hafna	Komuni
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
Ugigh muskuloskeletal	Komuni hafna	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Deni	Komuni hafna	Komuni
Gheja ^o	Komuni hafna	Komuni
Edema ^p	Komuni hafna	Komuni
Investigazzjonijiet		
Żieda fl-alanine aminotransferase	Komuni hafna	Komuni
Żieda fl-aspartate aminotransferase	Komuni hafna	Komuni
Żieda fil-gamma-glutamyltransferase	Komuni	Komuni
Żieda fil-bilirubina fid-demm	Komuni	Komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		
Reazzjoni relatata mal-infużjoni ⁱ	Komuni hafna	Komuni
Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati skont il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għall-Avvenimenti Avversi (NCI CTCAE) il-Verżjoni 4.03 tal-NCI-CTCAE fl-istudju 1333 u l-Verżjoni 5.0 fl-istudju 1625. Is-CRS ġie kklassifikat bl-użu tal-kriterji ta' kunsens tas-Socjetà Amerikana għal Terapija ta' Trapjant u Ċellulari (ASTCT) (Lee et al., 2019). ^a Tinkludi l-COVID-19 u l-pulmonite bil-COVID-19. ^b Tinkludi pulmonite batterika, fungali, u virali, inkluż CMV u PJP. ^c Tinkludi infezzjonijiet tas-CMV, riattivazzjonijiet u viremija. ^d Tinkludi nażofaringite, infezzjoni tal-apparat respiratorju ta' fuq, u infezzjoni virali tal-apparat respiratorju ta' fuq. ^e Tinkludi infezzjoni bil-virus tal-erpete u ħruq ta' Sant'Antnin. ^f Tinkludi infezzjonijiet batteriċi u virali. ^g Tinkludi infezzjonijiet sistemiċi, tal-mukoża, u fungali tal-ġilda. ^h Tinkludi sepsi batterika, sepsi psewdomonali, sepsi u xokk settiku. ⁱ Avvenimenti ta' CRS u IRR ġew irrappurtati skont id-diskrezzjoni tal-investigatur bi gwida bbażata fuq iż-żmien tal-okkorrenza mill-bidu tal-infużjoni. Id-data għal dawn l-avvenimenti hija rrapportata f'pazjenti ttrattati bil-kors rakkomandat ta' dożaġġ b'żieda gradwali (N=197). ^j Tinkludi bidliet fl-istat mentali, disturb konjittiv, enċefalopatija, ngħas, stat ta' konfużjoni, disturb fl-attenzjoni, u diżorjentazzjoni. ^k Tinkludi afasja u disartrija. ^l Il-punteġġ tal-Enċefalopatija Assoċjata ma' Ċelluli Effettur Immuni (<i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy</i>, ICE) ma twettaqx sistematikament. ^m Jinkludi nefha addominali, skumdità addominali, ugigh addominali, ugigh addominali fin-naħa t'isfel, u ugigh addominali fin-naħa ta' fuq. ⁿ Tinkludi dermatite, eritema, raxx makulopapulari, raxx pruritiku u eruzzjoni tossika fuq il-ġilda. ^o Tinkludi astenja, gheja, telqa u hedla. ^p Tinkludi edema lokalizzata, edema ġeneralizzata u edema pulmonari.		

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokina (CRS)

F'pazjenti b'r/r FL ittrattati bil-kors rakkomandat ta' dożaġġ b'żieda gradwali, ir-rata ta' CRS kienet ta' 58%, inkluż CRS ta' Grad 1 (47%), CRS ta' Grad 2 (10%), u CRS ta' Grad 3 (1.3%). CRS rikorrenti seħħ fi 32% tal-pazjenti b'r/r FL. F'pazjenti b'r/r DLBCL ittrattati bil-kors rakkomandat ta' dożaġġ b'żieda gradwali, ir-rata ta' CRS kienet ta' 52%, inkluż CRS ta' Grad 1 (35%), CRS ta' Grad 2 (16%), u CRS ta' Grad 3 (0.8%). CRS rikorrenti seħħ f'20% tal-pazjenti b'r/r DLBCL.

F'pazjenti b'r/r FL jew r/r DLBCL (ikkombinati) ittrattati bil-kors rakkomandat ta' dożaġġ b'żieda gradwali, 24% kellhom CRS wara Ċiklu 1, Jum 1 jew 2, 29% kellhom CRS wara Ċiklu 1, Jum 8 jew 9, u 26% esperjenzaw CRS wara Ċiklu 1, Jum 15 jew 16. Minn Ċiklu 2 'il quddiem, 22% tal-pazjenti kellhom CRS. Minn Ċiklu 3 'il quddiem, 4.6% tal-pazjenti kellhom CRS. B'dożaġġ kontinwu ta' Ordspono, kiem hemm tnaqqis fl-inċidenza u s-severità ta' CRS.

Mill-pazjenti li kellhom CRS, 96% kellhom avveniment inizjali tas-CRS matul id-dożaġġ b'żieda gradwali jew bl-ewwel doża ta' 80 mg għal r/r FL jew doża ta' 160 mg għal r/r DLBCL; 3.7% kellhom l-ewwel avveniment ta' CRS tagħhom wara t-tieni doża tagħhom ta' 80 mg għal r/r FL jew doża ta' 160 mg għal r/r DLBCL.

Iż-żmien medjan għall-bidu tas-CRS mit-tmiem tal-infużjoni fid-doża kollha fil-grupp ikkombinat ta' pazjenti ttrattati bil-kors rakkomandat ta' dożaġġ b'żieda gradwali kien ta' 19.8-il siegħa (medda: -3.4 sigħat sa 9 ijiem). Iż-żmien medjan għall-bidu tas-CRS mit-tmiem tal-infużjoni fiċ-Ċiklu 1, Jum 1 jew Jum 2 kien ta' 6 sigħat (medda: -2.4 sigħat sa 4 ijiem), Ċiklu 1, Jum 8 jew Jum 9 kien ta' 22 siegħa (medda: 3.7 sigħat sa 5 ijiem), u Ċiklu 1, Jum 15 jew Jum 16 kien ta' 22 siegħa (medda: -3.4 sigħat sa 9 ijiem). Enzimi tal-fwied elevati temporanji (ALT jew AST > 3 x ULN) seħħew flimkien ma' CRS f'6.5% tal-pazjenti b'CRS. Pazjent wieħed (0.5%) waqaf minhabba CRS.

99% tal-avvenimenti tas-CRS għaddew, u d-durata medjana tas-CRS kienet ta' jumejn (medda: 1 sa 10 ijiem).

24% tal-pazjenti ttrattati bil-kors rakkomandat ta' dożaġġ b'żieda gradwali rċevew tocilizumab, 26% irċevew kortikosteroidi, u 13% irċevew kemm tocilizumab kif ukoll kortikosteroidi għat-trattament tas-CRS.

Ir-rikoveri l-isptar minhabba CRS f'pazjenti ttrattati bil-kors rakkomandat ta' dożaġġ b'żieda gradwali seħħew f'14% tal-pazjenti, u d-durata medjana kienet ta' jumejn (medda ta' 1.0 sa 9.0 ijiem).

Infezzjonijiet serji

Fost 153 pazjent b'r/r FL li rċevew Ordspono, 44% minnhom kellhom infezzjonijiet serji, b'infezzjonijiet ta' Grad 3 f'27% u b'infezzjonijiet ta' Grad 4 fi 2.6% tal-pazjenti. L-infezzjonijiet li kienu fatali fi żmien 90 jum mill-aħħar doża seħħew fi 8% (13/153) tal-pazjenti, u minn dawn l-infezzjonijiet, 62% (8/13) kienu minhabba infezzjoni tal-COVID-19. L-aktar infezzjonijiet serji komuni ta' Grad 3 jew oghla kienu l-COVID-19 (9%), pulmonite (8%), pulmonite bil-COVID-19 (7%), infezzjoni taċ-ċitomegalovirus (3.3%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (2.6%), sepsi (2.6%) u riattivazzjoni tal-infezzjoni taċ-ċitomegalovirus (2.0%).

Fost 219-il pazjent b'r/r DLBCL li rċevew Ordspono, 33% kellhom infezzjonijiet serji, b'infezzjonijiet ta' Grad 3 f'20% u ta' Grad 4 f'0.9% tal-pazjenti. L-infezzjonijiet li kienu fatali fi żmien 90 jum mill-aħħar doża seħħew fi 9% (19/219) tal-pazjenti, u minn dawn l-infezzjonijiet, 42% (8/19) kienu minhabba infezzjoni tal-COVID-19. L-aktar infezzjonijiet serji komuni ta' Grad 3 jew oghla kienu pulmonite (10%), il-COVID-19 (6%), pulmonite *Pneumocystis jirovecii* (3.7%), sepsi (3.2%), u pulmonite bil-COVID-19 (2.7%).

Tossicità newrologika

Fost 372 pazjent b'r/r FL jew r/r DLBCL li rċivew ORDSPONO, l-aktar tossicitajiet newrologiċi frekwenti ta' kwalunkwe grad kienu uġiġh ta' ras (13%), sturdament (8%), ansjetà (4.3%) u stat ta' konfużjoni (3.5%), u enċefalopatija (3%). Reazzjonijiet avversi newrologiċi tal-Grad 3 jew 4 sehhew f'7 % tal-pazjenti. Ġie rrapportat avveniment ta' ICANS (Grad 2) f'pazjent wiehed (0.3%).

Sindromu tal-lizi tat-tumur (TLS)

Fost 372 pazjent b' r/r FL jew r/r DLBCL li rċivew ORDSPONO, ġie rrapportat TLS f'0.5 % tal-pazjenti (N=2); iż-żewġ avveniment kienu tal-Grad 3. Għal dawn l-avvenimenti, il-bidu ta' TLS kien f'Jum 2 u Jum 7, u t-tnejn għaddew fi żmien jumejn.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'pazjenti li kienu qed jieħdu Ordspono, ġiet irrapportata doża eċċessiva, b'aktar mid-doppju tad-doża rakkomandata. Xi wħud minn dawn il-pazjenti esperjenzaw sintomi konsistenti mar-riskji magħrufa ta' Ordspono (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi; antikorpi monoklonali oħrajn u konjugati ta' antikorpi tal-mediċina, Kodiċi ATC: L01FX34

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Odronextamab huwa antikorp bispeċifiku uman ibbażat fuq IgG4 li jehel ma' CD20, antiġene tal-wiċċ taċ-ċelloli B preżenti f'ċelloli B normali u malinji u CD3, antiġene taċ-ċelloli T assoċjat mal-kumpless tar-riċettur taċ-ċelloli T. L-involvement simultanju taż-żewġ ferġhat ta' odronextamab jirriżulta fil-formazzjoni ta' sinapsi bejn iċ-ċellola T u ċ-ċellola li tesprimi s-CD20, li jirriżulta fl-attivazzjoni taċ-ċelloli T u fil-ġenerazzjoni tar-rispons taċ-ċelloli T ċitotossiċi poliklonali, li jirriżulta f'liżi ridirezzjonata taċ-ċelloli fil-mira, inklużi ċ-ċelloli B malinji.

Effetti farmakodinamiċi

L-għadd ta' ċelloli B fiċ-ċirkolazzjoni

Wara l-ġhoti tad-doži rakkomandati ta' odronextamab, il-medja ta' ċelloli B fiċ-ċirkolazzjoni naqset għal livelli mhux traċċabbli (< ċellola waħda/mikrolitru) sal-Gimgha 4 (Ċiklu 2, Jum 1, wara l-ewwel doża ta' 80 mg għal r/r FL jew doża ta' 160 mg għal r/r DLBCL) mogħtija lil pazjenti li kellhom ċelloli B traċċabbli fil-linja bażi. L-eżawriment taċ-ċelloli B sehh waqt li l-pazjenti kien għadhom jieħdu t-trattament.

Konċentrazzjoni taċ-ċitokini

Tkejlu l-koncentrazzjonijiet taċ-ċitokini (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , u IFN- γ) fis-seru. Ġiet osservata żieda temporanja fiċ-ċitokini fiċ-ċirkolazzjoni fil-livelli tad-doża ta' 0.2 mg u aktar. Wara l-ġhoti tal-kors rakkomandat ta' dożaġġ b'żieda gradwali ta' odronextamab, l-oġhla żieda fil-koncentrazzjonijiet sistemiċi ta' ċitokini kienet osservata fi żmien 24 siegħa wara kull infużjoni ġol-vina fiċ-Ċiklu 1, li ġeneralment ġiet osservata fl-ewwel ġimagħtejn. Il-koncentrazzjonijiet għoljin ta' ċitokini ġeneralment reġġhu lura għal-linja bażi qabel l-infużjoni li jmiss matul il-perjodu ta' dożaġġ b'żieda gradwali (Ċiklu 1). Ġie osservat rilaxx limitat ta' ċitokini wara doži sussegwenti.

Immunogeniċità

Matul it-trattament fl-Istudju 1625 u fl-Istudju 1333, instabu antikorpi kontra odronextamab (ADA) f'1.5% (6/400) tal-pazjenti. Ma ġie osservat l-ebda antikorp newtralizzanti. Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' impatt tal-ADA fuq il-farmakokinetika jew is-sigurtà, madankollu, id-data għadha limitata.

Effikaċja klinika u sigurtà

Limfoma follikolari li reġġet harġet jew refrattarja (r/r FL)

L-effikaċja ta' Ordspno ġiet evalwata f'128 pazjent b'r/r FL (skont il-Klassifikazzjoni tal-2017 tad-WHO) fi studju b'tikketta mikxufa, b'aktar minn ċentru wieħed, mhux randomizzata u b'aktar minn koorti wieħed: Studju 1625. Il-prova kienet tinkludi pazjenti adulti b'limfoma follikolari ta' Grad 1-3a b'konferma istoloġika li l-marda tagħhom reġġet harġet jew saret refrattarja wara mill-inqas żewġ linji preċedenti ta' terapija sistemika, inkluż antikorp anti-CD20 u aġent alkilanti. Dan l-istudju kien jinkludi pazjenti b'funzjoni adegwata tal-mudullun u tal-organi. L-istudju eskluda pazjenti b'involvement tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) jew bi trapjant alloġeniku minn qabel taċ-ċelloli staminali.

Wara dożaġġ b'żieda gradwali fiċ-Ċiklu 1, il-pazjenti ġew ittrattati b'Ordspno 80 mg kull ġimġha sa tmiem iċ-Ċiklu 4 segwit b'160 mg kull ġimġhejn sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Il-pazjenti li żammew rispons shiħ (CR) għal 9 xhur inqalbu minn doża ta' manteniment ta' 160 mg kull ġimġhejn għal 160 mg kull 4 ġimġhat.

Fost il-128 pazjent b'r/r FL fl-Istudju 1625, l-età medjana kienet ta' 61 sena (medda: 22 sa 84 sena), 38% kellhom 65 sena jew aktar, 53% kienu rġiel, 62% kienu Bojod, 27% kienu Asjatiċi, 51% bi status ta' prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkoloġija tal-Kooperattiva tal-Lvant (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*, ECOG PS) 0, u 48% b'ECOG PS 1. In-numru medjan ta' terapiji preċedenti kien ta' 3 (medda minn 2 sa 13), 72% tal-pazjenti kellhom marda li kienet refrattarja għall-aħħar linja ta' terapija, 74% kienu refrattarji għal antikorp anti-CD20 f'linja ta' terapija preċedenti, u 42% kienu refrattarji doppji (għal antikorp anti-CD20 u aġenti alkilanti) fi kwalunkwe linja ta' terapija. Erbatax fil-mija tal-pazjenti kienu rċewew inibitur PI3K preċedenti, 13% kienu rċewew lenalidomide minn qabel flimkien ma' rituximab, 26% kellhom punteġġ tal-Indiċi Pronjostiku Internazzjonali tal-Limfoma Follikulari (FLIPI) ta' 2 (intermedju) u 58% kellhom punteġġ FLIPI ta' 3 sa 5 (għoli), 14% kellhom bulky disease, 49% kellhom progressjoni tal-marda fi żmien 24 xahar (POD24), u 30% kellhom trapjant ta' ċelloli staminali emopojetiċi (HSCT) minn qabel.

L-effikaċja ġiet stabbilita abbażi tal-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja tar-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) u l-punt ta' tmiem sekondarju tad-durata tar-rispons (DOR) kif ivvalutat minn kumitat ta' rieżami ċentrali indipendenti (IRC) bl-użu tal-kriterju ta' Lugano tal-2014 (ara t-Tabella 8).

Tabella 8: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'r/r FL fl-Istudju 1625

Punti tat-tmiem tal-effikaċja	Ordspno (N=128)
Rata ta' rispons oġġettiv (ORR), % (n) (95% CI)	80% (103) (73, 87)
Rata ta' rispons shiħ (CR), % (n) (95% CI)	73% (94) (65, 81)

Punti tat-tmiem tal-effikaċja	Ordspono (N=128)
Rata ta' rispons parzjali (PR), % (n) (95% CI)	7% (9) (3.3, 13)
Durata tar-rispons (DOR)^a	N=103
Pazjenti b'avveniment, % (n)	42% (43)
Medjan, xhur (95% CI)	23 (18, NE)
Durata tar-rispons sħiħ (DOCR)^b	N=94
Pazjenti b'avveniment, % (n)	38% (36)
Medjan, xhur (95% CI)	25 (20, NE)
CI=intervall ta' kunfidenza; NE=Ma setgħetx tiġi stmata.	
^a DOR huwa definit bħala ż-żmien mill-okkorrenza inizjali ta' PR jew CR dokumentat sakemm il-pazjent ikollu avveniment (progressjoni tal-marda ddokumentata jew mewt minhabba kwalunkwe kawża, skont liema waħda sseħħ l-ewwel).	
^b DOCR huwa definit bħala ż-żmien mill-okkorrenza inizjali ta' CR dokumentat sakemm il-pazjent ikollu avveniment (progressjoni dokumentata tal-marda jew mewt minhabba kwalunkwe kawża, skont liema waħda sseħħ l-ewwel).	

L-ewwel valutazzjoni tar-rispons saret wara 12-il ġimgħa. Iż-żmien medjan sal-ewwel rispons kien ta' 2.7 xhur (medda: 1.8 sa 7.9 xhur) u ż-żmien medjan sal-ewwel rispons sħiħ kien ta' 2.7 xhur (medda: 2.3 sa 7.9 xhur).

Is-segwitu medjan għad-DOR kien ta' 17.6-il xahar (95% CI: 14.8, 29 xahar).

Limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa li reggħet harġet jew refrattarja (r/r DLBCL)

L-effikaċja ta' Ordspono ġiet evalwata f' 187 pazjent b'r/r DLBCL (skont il-Klassifikazzjoni tal-2017 tad-WHO) f'żewġ studji b'tikketta mikxufa, b'aktar minn ċentru wiehed, mhux randomizzati, b'aktar minn koorti wiehed: Studju 1625 (n=127) u Studju 1333 (n=60). Iż-żewġ provi kienu jinkludu pazjenti adulti b'r/r DLBCL wara mill-inqas żewġ linji preċedenti ta' terapija sistemika, inkluż antikorp anti-CD20 u aġent alkilanti. L-Istudju 1333 kien jinkludi pazjenti li għamlu progress wara t-terapija CAR-T. Iż-żewġ studji kienu jinkludu pazjenti b'funzjoni adegwata tal-mudullun u tal-organi. Iż-żewġ studji eskcludew pazjenti b'involvement tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) jew trapjant alloġeniku ta' ċelloli staminali minn qabel.

Wara dożaġġ b'żieda gradwali fiċ-Ċiklu 1, il-pazjenti ġew ittrattati b'Ordspono 160 mg kull ġimgħa sa tmiem iċ-Ċiklu 4 segwit bi 320 mg kull ġimgħa sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Il-pazjenti li żammew CR għal 9 xhur jaqilbu minn 320 mg kull ġimgħa għal 320 mg kull 4 ġimgħat.

Studju 1625: pazjenti li qatt ħadu terapija r/r DLBCL CAR-t

Fost il-127 pazjent b'r/r DLBCL fl-Istudju 1625, l-età medjana kienet ta' 67 sena (medda: 24 sa 88 sena), 57% kellhom 65 sena jew aktar, 60% kienu rġiel, 48% kienu Bojod, 42% kienu Asjatiċi, 32% b'ECOG PS 0, u 68% b'ECOG PS 1. In-numru medjan ta' terapiji preċedenti kien ta' 2 (medda: 2 sa 8). Id-dijanjożi kienet de novo DLBCL f'76%, DLBCL ittrasformata minn limfoma indolenti fi 19%, u trasformazzjoni ta' Richter f'6%. Minn dawn il-pazjenti, 87% kellhom marda li kienet reżistenti għall-aħħar linja ta' terapija, 55% kellhom marda refrattarja primarja, 91% kellhom DLBCL NOS, 9% kellhom limfoma taċ-ċelloli B ta' grad għoli b'riarrangamenti tal-ġeni double-hit jew triple-hit (MYC b'riarrangamenti BCL2 u/jew BCL6), 56% kellhom Indiċi Pronjostiku Internazzjonali (IPI) ta' 3 (intermedju-gholi) sa 5 (gholi), 44% kellhom DLBCL bħal taċ-ċellola B attivata (ABC)/DLBCL bħal taċ-ċellola B taċ-ċentru mhux ġerminali (mhux GCB), 78% kienu refrattarji għal antikorp anti-CD20 f'linja preċedenti ta' terapija, 65% kienu refrattarji doppji (għal antikorp anti-CD20 u aġenti alkilanti) fi kwalunkwe linja ta' terapija, u 17% kellhom HSCT minn qabel.

L-effikaċja giet stabbilita abbażi tal-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja tar-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) u l-punt ta' tmiem sekondarju tad-durata tar-rispons (DOR) kif iġvalutat minn kumitat ta' rieżami ċentrali indipendenti (IRC) bl-użu tal-kriterji ta' Lugano tal-2014 (ara t-Tabella 9).

Tabella 9: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'r/r DLBCL fl-Istudju 1625

Punti tat-tmiem tal-effikaċja	Ordspono (N=127)
Rata ta' rispons oġġettiv (ORR), % (n) (95% CI)	52% (66) (43, 61)
Rata ta' rispons shiħ (CR), % (n) (95% CI)	31% (40) (24, 40)
Rata ta' rispons parzjali (PR), % (n) (95% CI)	20% (26) (14, 29)
Durata tar-rispons (DOR)^a	N=66
Pazjenti b'avveniment, % (n)	61% (40)
Medjan, xhur (95% CI)	11 (5, 25)
Durata tar-rispons shiħ (DOCR)^b	N=40
Pazjenti b'avveniment, % (n)	50% (20)
Medjan, xhur (95% CI)	18 (10, NE)
CI=intervall ta' kunfidenza; K-M=Kaplan-Meier; NE=Ma setgħetx issir stima.	
^a DOR huwa definit bħala ż-żmien mill-okkorrenza inizjali ta' PR jew CR dokumentat sakemm il-pazjent ikollu avveniment (progressjoni tal-marda ddokumentata jew mewt minhabba kwalunkwe kawża, skont liema waħda sseħħ l-ewwel).	
^b DOCR huwa definit bħala ż-żmien mill-okkorrenza inizjali ta' CR dokumentat sakemm il-pazjent ikollu avveniment (progressjoni dokumentata tal-marda jew mewt minhabba kwalunkwe kawża, skont liema waħda sseħħ l-ewwel).	

L-ewwel valutazzjoni tar-rispons saret wara 12-il ġimgħa. Iż-żmien medjan sal-ewwel rispons kien ta' 2.6 xhur (medda: 0.8 sa 6.4 xhur) u ż-żmien medjan sal-ewwel rispons shiħ kien ta' 2.6 xhur (medda: 1.4 sa 8.1 xhur).

Is-segwitu medjan għad-DOR kien ta' 30 xahar (95% CI: 14.7, 32.2 xahar).

Studju 1333: r/r DLBCL wara t-terapija CAR-T

Fl-Istudju 1333, mis-60 pazjent b'r/r DLBCL li kienu rkadew jew refrattarji għat-terapija CAR-T, l-età medjana kienet ta' 63 sena (medda: 27 sa 82 sena), 45% kellhom 65 sena jew aktar, 65% kienu rġiel, 77% kienu Bojod, 3.3% kienu Suwed, 8% kienu Asjatiċi, 23% b'ECOG PS 0, u 77% b'ECOG PS 1. In-numru medjan ta' terapiji sistemiċi preċedenti kien ta' 3 (medda: 2 sa 9), u 72% kienu refrattarji għal CAR-T fil-każ ta' kwalunkwe linja ta' terapija.

L-effikaċja giet stabbilita abbażi tal-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja tar-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) u l-punt ta' tmiem sekondarju tad-durata tar-rispons (DOR) kif iġvalutat minn kumitat ta' rieżami ċentrali indipendenti (IRC) bl-użu tal-kriterji ta' Lugano tal-2014 (ara t-Tabella 10).

Tabella 10: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'r/r DLBCL fl-Istudju 1333

Punti tat-tmiem tal-effikaċja	Ordspono (N=60)
Rata ta' rispons oġġettiv % (n) (95% CI)	48% (29) (35, 62)
Rispons shiħ (CR), % (n) (95% CI)	32% (19) (20, 45)
Rispons parzjali (PR), % (n) (95% CI)	17% (10) (8, 29)
Durata tar-rispons (DOR)^a	N=29

Pazjenti b'avveniment, % (n)	38% (11)
Medjan, xhur (95% CI)	15 (3, NE)
CI=intervall ta' kunfidenza; K-M=Kaplan-Meier; NE=Ma setghetx issir stima. ^a DOR huwa definit b'hala ż-żmien mill-okkorrenza inizjali ta' PR jew CR dokumentat sakemm il-pazjent ikollu avveniment (progressjoni tal-marda ddokumentata jew mewt minhabba kwalunkwe kawża, skont liema waħda ssehh l-ewwel).	

Id-durata medjana tas-segwitu għal DOR kienet ta' 15-il xahar (95% CI: 4.3, 16.3-il xahar).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Ordspono f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-Trattament ta' tumuri malinji maturi taċ-ċelloli B (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK) ta' odronextamab kienet ikkaratterizzata f'pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċelloli B (B-NHL) fuq medda ta' doži minn 0.03 mg sa 320 mg wara infużjoni ġol-vina. Matul il-perjodu ta' dożaġġ b'żieda gradwali, id-dispożizzjoni ta' odronextamab hija dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u l-hin. Hekk kif il-livelli tad-doża jiżdiedu bit-tkomplija tat-trattament għal ≥ 80 mg, il-profil PK ta' odronextamab isir lineari u proporzjonali għad-doża fi stat fiss. Il-parametri tal-esponiment f'doži ta' ≥ 80 mg kienu bejn wiehed u ieħor proporzjonali għad-doża (ara t-Tabella 11). Il-PK kienet simili fil-popolazzjonijiet kollha tal-pazjenti B-NHL evalwati.

Tabella 11: Parametri mbassra tal-esponiment tad-doża rakkomandata għal odronextamab

	C_{max} (mg/L) ^a	C_{trough} (mg/L) ^a	AUC_{τ} (mg*jum/L) ^{a,b}
Limfoma follikolari			
80 mg kull ġimgħa (Ġimgħa 12, Ċiklu 4, Jum 15)	44.7 (18.4, 71.4)	28.8 (8.55, 47.9)	238 (88.1, 389)
160 mg kull ġimagħtejn (stat fiss, Ġimgħat 24-26)	67.9 (29.8, 105)	32.6 (6.95, 55.6)	600 (216, 954)
Limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa			
160 mg kull ġimgħa (Ġimgħa 12, Ċiklu 4, Jum 15)	98.2 (49.2, 151)	66.9 (27.6, 103)	544 (254, 825)
320 mg kull ġimagħtejn (stat fiss, Ġimgħat 24-26)	147 (82.2, 223)	77.9 (35.2, 126)	1380 (672, 2090)
^a Il-valuri huma medjani u l-ħames u l-ħamsa u disghin perċentil minn simulazzjoni ta' 507 individwu b'B-NHL.			
^b AUC_{τ} għall-intervall tad-dożaġġ speċifikat.			

Distribuzzjoni

Il-medja ġeometrika stmata (CV%) tal-volum tad-distribuzzjoni fi stat fiss (V_{dss}) ta' odronextamab hija ta' 9.34 L (CV% 48.5).

Bijotrasformazzjoni

Odronextamab huwa mistenni li jiġi mmetabolizzat f'peptidi żgħar permezz ta' passaġġi katabolici.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' odronextamab hija medjata minn żewġ proċessi paralleli, proċess kataboliku lineari u mhux saturabbli u perkors mhux lineari u medjat mill-mira saturabbli, bi tneħħija oġġla f' dożi aktar baxxi.

Wara l-ghoti tal-aħħar doża ta' 160 mg darba kull ġimagħtejn fi stat fiss, iż-żmien biex jintlaħaq limitu aktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ, 0.00313 mg/L) kien ta' 19-il ġimgħa, u iż-żmien biex jintlaħaq 1% tal-medjan tas- C_{max} ta' 160 mg darba kull ġimagħtejn kien ta' 12-il ġimgħa.

Wara l-ghoti tal-aħħar doża ta' 320 mg darba kull ġimagħtejn fi stat fiss, iż-żmien biex jintlaħaq l-LLOQ (0.00313 mg/L) kien ta' 24 ġimgħa, u iż-żmien biex jintlaħaq 1% tal-medjan tas- C_{max} ta' 320 mg darba kull ġimagħtejn kien ta' 16-il ġimgħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponiment għal odronextamab skont l-età (22 sa 89 sena; N=507), sess, razza [Bajda (N=316), Asjatika (N=129), jew Sewda (N=7)], piż tal-ġisem, indeboliment tal-kliewi, jew indeboliment hafif sa moderat tal-fwied.

Indeboliment tal-kliewi

L-analiżi tal-popolazzjoni tal-farmakokinetika ta' odronextamab uriet li t-tneħħija ta' kreatinina (CrCL) ma taffettwax il-farmakokinetika ta' odronextamab. Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponiment għal odronextamab f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi u b'indeboliment hafif tal-kliewi (N=178; CrCL $\geq$ 60 sa < 90 mL/min), moderat (N=110; CrCL $\geq$ 30 sa < 60 mL/min), u sever (N=4; CrCL $\geq$ 15 sa < 30 mL/min).

Indeboliment tal-fwied

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponiment għal odronextamab f'pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied u b'indeboliment hafif tal-fwied (N=78; total ta' bilirubina > ULN sa 1.5 x ULN jew AST > ULN) u moderat (N=5; total ta' bilirubina > 1.5 sa 3 x ULN u kwalunkwe AST). L-effetti ta' indeboliment sever tal-fwied (total ta' bilirubina > 3 to 10 x ULN u kwalunkwe AST) fuq il-PK ta' odronextamab mhumiex magħrufa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sar l-ebda studju dwar il-karċinogeniċità jew il-ġenotossiċità b'odronextamab.

Ma sar l-ebda studju speċifiku biex jevalwa l-effetti potenzjali ta' odronextamab fuq il-fertilità. Ma giet osservat l-ebda effett avvers fuq l-organi riproduttivi maskili jew femminili u ma giet osservat l-ebda effett fuq l-analiżi tas-semen jew fuq iċ-ċikli mestwali fi studju tossikoloġiku ta' 16-il ġimgħa b' dożi ripetuti fix-xadini cynomolgus.

Ma sar l-ebda studju dwar it-tossiċità tal-iżvilupp fl-annimali b'odronextamab. Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, odronextamab jista' jikkawża limfocitopenja taċ-ċelloli B tal-fetu li tista' tkun ta' ħsara għall-fetu u CRS temporanju li jista' jkun ta' ħsara għaž-żamma tat-tqala.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine

L-histidine monohydrochloride monohydrate

Sucrose
Polysorbate 80 (E433)
Ilma għal injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu għas-soluzzjoni tal-infużjoni dilwita ta' Ordspo no ntweriet kif ġej:

- fi frigġ (2 °C sa 8 °C) għad-dożi kollha sa 24 siegħa.
- f'temperatura ambjentali (20 °C sa 25 °C) sa 6 sigħat għad-doża ta' 0.2 mg b' Albumina (Umana).
- f'temperatura ambjentali (20 °C sa 25 °C) sa 12-il siegħa għal dożi ta' 0.5 mg jew aktar.

Armi s-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita jekk din tinħażen għal aktar minn dawn il-limiti ta' żmien.

Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

2 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f' kunjett tal-ħġieġ trasparenti tat-Tip I ta' 2 mL b'tapp griż tal-chlorobutyl b'kisja u b'għatu tas-siġill tal-aluminju b'buttuna blu skur tat-tip flip-off li fih 2 mg ta' odronextamab.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

80 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

4 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f' kunjett tal-ħġieġ trasparenti tat-Tip I ta' 10 mL b'tapp griż tal-chlorobutyl b'kisja u b'għatu tas-siġill tal-aluminju b'buttuna ħadra ċara tat-tip flip-off li fih 80 mg ta' odronextamab.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

320 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

16 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjett tal-ħġieġ trasparenti tat-Tip I ta' 20 mL b'tapp griż tal-chlorobutyl b'kisja u b'għatu tas-siġill tal-aluminju b'buttuna bajda tat-tip flip-off li fih 320 mg ta' odronextamab.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Prekawzjonijiet ġenerali

Għandha tiġi segwita teknika asettika xierqa matul l-immaniġġar ta' dan il-prodott mediċinali. Ordspono ma fih l-ebda preżervattiv u huwa maħsub għal doża waħda biss. Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jkun fadal fil-kunjett. Thawwadx.

Struzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Eżamina viżwalment jekk hemmx materja partikolata u tibdil fil-kulur qabel l-ġhoti. Ordspono huwa soluzzjoni ċara sa ftiit opalexxenti, bla kulur sa safra ċara. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, tiflel il-kulur, jew ikun fiha l-materja partikolata.

Preparazzjoni ta' doża ta' 0.2 mg

- Lesti l-Albumina (Umana) f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' klorur tas-sodju f'borża għall-infużjoni ġol-vina ta' 100 mL [klorur tal-polivinil (PVC) jew poliolefin (PO)] skont it-Tabella 12 hawn taħt.
 - **Nota:** L-Albumina (Umana) hija meħtieġa biss għad-doża ta' 0.2 mg biex jiġi evitat l-adsorbiment ta' odronextamab mill-filtru għall-ġhoti ġol-vina. Meta tintuża l-Albumina (Umana), jekk jogħġbok ara "Traċċabilità" f'sezzjoni 4.4.
- Il-konċentrazzjoni finali tal-Albumina (Umana) għandha tkun ta' 0.04%.

Tabella 12: Eżempji ta' konċentrazzjoni u volumi ta' Albumina (Umana) meħtieġa għad-doża ta' 0.2 mg

Konċentrazzjoni tal-Albumina (Umana) ^a	Volum tal-Albumina (Umana) għal żieda ma' soluzzjoni ta' 100 mL ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni, borża tal-infużjoni
5%	0.8 mL
20%	0.2 mL
25%	0.16 mL
^a Albumina (Umana): Uża l-konċentrazzjoni skont id-disponibbiltà lokali. Eżempji jinkludu iżda mhumiex ristretti għall-konċentrazzjonijiet li ġejjin: 5%, 20%, jew 25%.	

- Hallat is-soluzzjoni għall-injezzjoni tal-Albumina (Umana) u tal-klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod. Thawwadx.
- Ikseb kunjett wiehed ta' 2 mg ta' Ordspono.
- Iġbed 0.1 mL mill-kunjett ta' Ordspono ta' 2 mg bl-użu ta' siringa ta' 1 mL u zid fil-borża għall-infużjoni ġol-vina ppreparata ta' 100 mL.
- Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod. Thawwadx.

Preparazzjoni ta' doża ta' 0.5 mg

- Ikseb borża għall-infużjoni ġol-vina ta' 50 mL (PVC jew PO) li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%).
- Ikseb kunjett wiehed ta' 2 mg ta' Ordspono.

- Iġbed 0.25 mL mill-kunjett ta' Ordspono ta' 2 mg bl-użu ta' siringa ta' 1 mL u žid fil-borża għall-infużjoni ġol-vina ppreparata ta' 50 mL.
- Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod. Thawwadx.

Preparazzjoni ta' doża ta' 1 mg jew aktar

- Ikseb borża għall-infużjoni ġol-vina ta' 50 jew 100 mL (PVC jew PO) li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%).
- Ikseb in-numru meħtieġ ta' kunjetti u iġbed il-volum xieraq ta' Ordspono.
 - Irreferi għat-Tabella 13 għall-volum speċifiku għad-doża maħsuba.
 - Irreferi għat-Tabella 14 għall-volum speċifiku għall-modifiki fid-doża (ara sezzjoni 4.2).
- Žid il-volum xieraq ta' Ordspono mal-borża għall-infużjoni ġol-vina.
- Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod. Thawwadx.

Tabelli ta' sommarju għal dilwizzjoni qabel l-ġhotti

Tabella 13: Volumi ta' Ordspono għaž-żieda mal-borża tal-infużjoni (doži standard)

Doża ta' Ordspono (mg)	Ammont ta' Ordspono għal kull kunjett (mg)	Konċentrazzjoni ta' kunjett (mg/mL)	Volum totali ta' Ordspono biex tiġi ppreparata d-doża (mL)		Hija meħtieġa albumina (umana)	Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%), volum tal-borża tal-infużjoni (PO jew PVC) (mL)
0.2	2	2	0.1		Iva	100
0.5	2	2	0.25		Le	50
2	2	2	1		Le	50 jew 100
10	2	2	5		Le	50 jew 100
80	80	20	4		Le	50 jew 100
160	80	20	8		Le	50 jew 100
320	320	20	16		Le	50 jew 100

Tabella 14: Volumi oħra ta' Ordspono għaž-żieda mal-borża tal-infużjoni għal modifiki fid-doża

Doża ta' Ordspono (mg)	Ammont ta' Ordspono għal kull kunjett (mg)	Konċentrazzjoni ta' kunjett (mg/mL)	Volum totali ta' Ordspono (mL)	Hija meħtieġa albumina (umana)	Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%), volum tal-borża tal-infużjoni (PO jew PVC) (mL)
1	2	2	0.5	Le	50 jew 100
5	2	2	2.5	Le	50 jew 100
40	80	20	2	Le	50 jew 100

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna tas-soluzzjoni dilwita fil-boroż tal-infużjoni, ara sezzjoni 6.3.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ordspono huwa għall-użu għol-vina wara d-dilwizzjoni biss. Ordspono għandu jiġi dilwit permezz ta' teknika aseptika.

- L-ewwel ċiklu ta' Ordspono jingħata bħala infużjoni ta' 4 sigħat. Jekk Ordspono jiġi ttollerat fiċ-Ċiklu 2, Jum 1, il-ħin tal-infużjoni jista' jitnaqqas għal siegħa għad-dożi sussegwenti kollha.
- Ordspono ma għandux jingħata bħala push għol-vina jew bolus.
- Ara t-Tabella 1 għal premedikazzjonijiet u postmedikazzjonijiet.
- Għal dożi li ma jiġux ittollerati, irreferi għat-Tabelli 4, 5, u 6 għal gwida dwar il-ġestjoni.

Wara li Ordspono jkun ġie dilwit kif indikat hawn fuq, agħti kif ġej:

- Qabbad il-borża tal-infużjoni għol-vina ppreparata li fiha s-soluzzjoni finali ta' Ordspono ma' tubi għall-infużjoni għol-vina magħmula mill-klorur tal-polivinil (PVC), mill-PVC b'kisja ta' polietilen (PE), jew mill-poliuretan (PU). Huwa rrakkomandat li jintuża filtru magħmul mill-polietersulfon ta' 0.2 mikron jew 5 micron (PES).
- Ipprepara b'Ordspono sakemm dan jaasal sat-tarf tat-tubu għall-infużjoni għol-vina.
- Thallatx Ordspono ma' prodotti mediċinali oħra. Tagħtix prodotti mediċinali oħra fl-istess ħin mill-istess linja għol-vina.
- Mat-tlestija tal-infużjoni ta' Ordspono, laħlaħ il-linja tal-infużjoni b'volum adegwat ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) biex tiżgura li jingħata l-kontenut kollu tal-borża tal-infużjoni.

Rimi

Ir-rilaxx ta' farmaċewtiċi fl-ambjent għandu jiġi minimizzat. Il-prodotti mediċinali ma għandhomx jintremew mal-ilma mormi u r-rimi mill-iskart domestiku għandu jiġi evitat.

Il-punti li ġejjin għandhom jiġu segwiti b'mod strett fir-rigward tal-użu u tar-rimi ta' siringi u oġġetti mediċinali oħra li jaqtgħu:

- Il-labar u s-siringi qatt ma għandhom jerggħu jintużaw.
- Poġġi l-labar u s-siringi użati kollha f'kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu (kontenitur li jintrema u li ma jittaqqabx).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2
D02 HH27
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Awwissu 2024

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Ordspono jitqiegħed fis-suq, il-pazjenti/il-persuni li jieħdu ħsiebhom li huma mistennija jużaw Ordspono jkollhom aċċess għall-kard tal-pazjent li se tinforma u tispjega lill-pazjenti r-riskji tas-sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokina (CRS) u tossiċità newroloġika, inkluż sindromu ta' newrotossiċità assoċjat ma' ċelloli effettur immuni (ICANS), u tingħatalhom waħda. Il-kard tal-pazjent tinkludi wkoll informazzjoni importanti għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jittrattaw lill-pazjent li dan tal-aħħar qed jiehu Ordspono li jista' jikkawża s-CRS jew it-tossiċità newroloġika, inkluż l-ICANS.

- **Il-kard tal-pazjent** għandu jkun fiha l-messagġi ewlenin li ġejjin:
 - Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi ewlenin tas-CRS u t-tossiċità newroloġika, inkluż l-ICANS.
 - Tfakkira li l-pazjenti għandhom jiġu infurmati biex jibqgħu fil-viċinanzi ta' faċilità tal-kura tas-saħħa kwalifikata għal mill-inqas 24 siegħa wara li tingħata kull doża skont l-iskeda ta' dożaġġ b'żieda gradwali ta' Ordspono u wara l-ewwel doża sħiħa.
 - Deskrizzjoni ta' meta wiehed għandu jfittex parir urġenti minn fornitur tal-kura tas-saħħa jew ifittex għajjnuna ta' emerġenza, jekk ifeġġu s-sinjali u s-sintomi tas-CRS jew it-tossiċità newroloġika, inkluż l-ICANS.
 - Dettalji ta' kuntatt tat-tabib li jippreskrivi

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEK MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a(4) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi pprovduta aktar evidenza tal-effikaċja u s-sigurtà ta' odronextamab f'limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa li reġġet harġet jew refrattarja, l-MAH se jipprovdi r-riżultati mill-istudju R1979-HM-2299, prova tal-fażi 3, randomizzata, b'tikketta mikxufa li tevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' odronextamab meta mqabbla ma' terapija skont l-Istandard ta' Kura f'parteċipanti b'limfoma mhux ta' Hodgkin aggressiva taċ-ċelloli B li reġġet harġet jew refrattarja	Novembru 2028
Sabiex tiġi pprovduta aktar evidenza tal-effikaċja u s-sigurtà ta' odronextamab f'limfoma follikolari li reġġet harġet jew refrattarja, l-MAH se jipprovdi riżultati mill-istudju R1979-ONC-22102, prova tal-fażi 3, b'tikketta mikxufa, randomizzata biex l-effikaċja u s-sigurtà ta' odronextamab flimkien ma' lenalidomide jitqabblu ma' rituximab flimkien ma' lenalidomide f'parteċipanti li rkadew jew refrattarji b'limfoma follikolari jew f'linfoma f'żona marginali.	Settembru 2031

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ordspono 2 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
odronextamab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 2 mg odronextamab f' 1 mL f' konċentrazzjoni ta' 2 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
2 mg/1 mL

Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu ġol-vina wara d-dilwizzjoni

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawwadx il-kunjett

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, l-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1843/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL- PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ordspono 2 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)
odronextamab
IV wara dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2 mg/1 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ordspiono 80 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
odronextamab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 80 mg odronextamab f'4 mL f'konċentrazzjoni ta' 20 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

80 mg/4 mL

Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għall-użu ġol-vina wara d-dilwizzjoni

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawwadx il-kunjett

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, l-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1843/002

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL- PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ordspono 80 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)
odronextamab
IV wara dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

80 mg/4 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ordspono 320 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
odronextamab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 320 mg odronextamab f'16 mL f'konċentrazzjoni ta' 20 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

320 mg/16 mL

kunjett wieħed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għall-użu ġol-vina wara d-dilwizzjoni

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawwadx il-kunjett

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, l-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1843/003

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL- PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ordspono 320 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)
odronextamab
IV wara dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

320 mg/16 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IS-SEPARATUR TAL-PAKKETT FIL-FORMA TA' FULJETT TAL-KARTI PPAKKJAT FIL-KARTUNA TA' BARRA
--

6. OHRAJN

Separatur tal-Pakkett

Dawn il-pagni thallew vojta apposta.
Il-Fuljett ta' Tagħrif stampat huwa inkluz fil-kartuna.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ordspono 2 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Ordspono 80 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Ordspono 320 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
odronextamab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik Kard tal-Pazjent. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet fuqha. Żomm din il-Kard tal-Pazjent miegħek f'kull hin.
- Dejjem uri l-Kard tal-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier meta jkollok viżta jew jekk tmur l-isptar.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Ordspono u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Ordspono
3. Kif jingħata Ordspono
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ordspono
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ordspono u għalxiex jintuża

Ordspono huwa tip ta' antikorp li huwa mediċina kontra l-kanċer. Ordspono fih is-sustanza attiva odronextamab.

Ordspono jintuża fl-adulti biex jittratta t-tipi ta' kanċer tad-demm li ġejjin:

- Limfoma follikolari (FL)
- Limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa (DLBCL)

Fl-FL u fid-DLBCL, tip ta' ċelloli bojod tad-demm li jiproteġuk mill-infezzjoni msejha "ċelloli B" isiru kanċeroġeni. Iċ-ċelloli B anormali ma jaħdmux kif suppost u jikbru malajr wisq. Dawn iċ-ċelloli B kanċeroġeni jfixklu ċ-ċelloli B normali fil-mudullun u fin-noduli limfatiċi.

Ordspono jingħata lil pazjenti li diġà ppruvaw mill-inqas żewġ trattamenti preċedenti għal FL jew DLBCL, meta jew il-kanċer ma jkunx wieġeb għalihom (refrattarju), jew ikun reġa' feġġ (rikadut).

Kif jaħdem Ordspono

Is-sustanza attiva f'Ordspono, odronextamab, hija antikorp monoklonali bispeċifiku. Dan huwa tip ta' proteina li jehel ma' żewġ punti speċifiċi fil-ġisem.

- Odronextamab jehel ma' sustanza fil-mira li tinsab fiċ-ċelloli B, inklużi ċ-“ċelloli B” kanċeroġeni, u mira oħra li tinsab fiċ-“ċelloli T”, tip differenti ta' ċellola bajda tad-demem.
- Iċ-ċelloli T huma parti oħra mid-difiża tal-ġisem li tista' teqred iċ-ċelloli invażuri.
- Billi jgħaqqad iċ-ċelloli T u ċ-ċelloli B flimkien bħal pont, Ordspono jhegġeg liċ-ċelloli T jeqirdu ċ-ċelloli B kanċeroġeni.
- Dan jgħin fil-kontroll tal-FL u tad-DLBCL u jevita t-tixrid tagħhom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Ordspono

M'għandekx tinghata Ordspono

- jekk inti allergiku għal odronextamab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk taħseb li tista' tkun allergiku, jew m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek qabel ma tinghata Ordspono.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Ordspono jekk inti:

- qatt kellek problemi fil-qalb, fil-pulmun, fil-fwied, jew fil-kliewi
- għandek infezzjoni jew kellek infezzjoni fil-passat li damet żmien twil jew li terġa' taqbddek. Infezzjoni għandha tiġi trattata qabel ma tirċievi Ordspono.
- dan l-aħhar hadt vaċċin jew imissek tiehu vaċċin fil-futur qrib. Ċerti vaċċini ma għandhomx jinghataw waqt li tkun qed tirċievi trattament b'Ordspono.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik, jew m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Ordspono.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sinjali jew sintomi ta' xi wieħed mill-effetti sekondarji elenkati hawn taht matul jew wara t-trattament b'Ordspono. Jista' jkollok bżonn trattament mediku immedjat. L-aktar sinjali jew sintomi komuni ta' kull effett sekondarju huma elenkati fis-sezzjoni 4 taht “Effetti sekondarji serji.”

- **Sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokina (CRS)** – kundizzjoni li tista' ssehh b'medicini li jstimulaw iċ-ċelloli T. CRS jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.
 - Sinjali jew sintomi ta' CRS jistgħu jinkludu deni, sturdament, u diffikultà biex tiehu nifs.
 - Inti tista' tinghata medicini li jgħinu biex jitnaqqsu l-effetti sekondarji possibbli tas-CRS qabel jew wara ċerti infużjonijiet.
 - It-tabib tiegħek se jimmonitorja kif qed jahdem it-trattament tiegħek u jitolbok tibqa' fil-vidinanzi ta' faċilità tal-kura tas-saħħa kwalifikata għal mill-inqas 24 siegħa wara l-ghoti ta' kull doża fil-kors ta' dożaġġ b'żieda gradwali ta' Ordspono u wara l-ewwel doża shiha.
- **Infezzjonijiet** – jista' jkollok sinjali jew sintomi ta' infezzjoni (pereżempju, deni, kesħa, sogħla, jew uġiġ meta tgħaddi l-awrina), inkluż infezzjonijiet li huma ta' periklu għall-ħajja li jistgħu jwasslu għall-mewt.
 - Is-sinjali u s-sintomi tal-infezzjonijiet jistgħu jvarjaw skont fejn l-infezzjoni tkun fil-ġisem.
 - It-tabib tiegħek jista' jiktiblek medicina oħra biex tipprevjeni ċerti tipi ta' infezzjonijiet meta tkun qed tirċievi Ordspono.
- **Effetti fuq is-sistema nervuża tiegħek** – jista' jkollok sinjali jew sintomi li jistgħu jinkludu konfużjoni jew problemi bl-użu tal-lingwa.
- **Sindromu tal-lizi tat-tumur** – xi persuni jista' jkollhom livelli mhux tas-soltu ta' xi mluħa (bħal potassju u aċidu uriku) fid-demem – ikkawżati mit-tkissir mgħaġġel taċ-ċelloli tal-kanċer matul it-trattament.

- It-tabib jew l-infermier tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmi biex jiċċekkja għal din il-kundizzjoni.
- Qabel kull infużjoni b'Ordspono, għandek tkun idratat sew u tista' tingħata mediċini li jistgħu jgħinu biex inaqqsu livelli għoljin ta' aċidu uriku.
- Dawn il-miżuri jistgħu jgħinu biex inaqqsu l-effetti sekondari possibbli tas-sindromu tal-lizi tat-tumur.
- **Infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite/mard interstizjali tal-pulmun)** – jista' jkollok sinjali jew sintomi li jistgħu jinkludu soġġla ġdida li jew tmur għall-aġġar u taqta' nifsek

Tfal u adolexxenti

Ordspono ma għandux jintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena minhabba li Ordspono ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Ordspono

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta u mediċini erbali.

Tqala

Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek qabel u waqt it-trattament jekk inti tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Ordspono ma huwiex rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhux qed jużaw kontraċezzjoni. Ordspono jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiela tiegħek.

Kontraċettivi

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament – u għal 6 xhur wara l-aħħar doża ta' Ordspono.

Treddigh

M'għandekx tredda' waqt u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar trattament tiegħek b'Ordspono. Dan għaliex mhuwiex magħruf jekk Ordspono jgħaddix fil-ħalib tas-sider u għalhekk ikun jista' jagħmel ħsara lit-tarbija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ordspono għandu effett żgħir fuq il-hila tiegħek li ssuq, tuża rota jew kwalunkwe għodda jew magna. Xi nies jistgħu jhossuhom għajjenin, storduti, imħeddla, jew konfużi waqt li jkunu qed jieħdu Ordspono. Jekk thoss xi sintomu li jista' jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq, m'għandekx issuq jew tuża għodod jew magni sakemm is-sintomi li tkun qed thoss jgħaddu. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni dwar l-effetti sekondarji.

Ordspono fih polysorbate 80

Il-kunjett ta' 2 mg ta' odronextamab fih 1 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 1 mL li huwa ekwivalenti għal 1 mg/mL.

Il-kunjett ta' 80 mg ta' odronextamab fih 4 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 4 mL li huwa ekwivalenti għal 1 mg/mL.

Il-kunjett ta' 320 mg ta' odronextamab fih 16 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 16 mL li huwa ekwivalenti għal 1 mg/mL.

Polysorbates jistghu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Ghid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif jingħata Ordspono

Ordspono jingħata taħt is-superviżjoni ta' tabib esperjenzat fl-ghoti ta' tali trattamenti. Segwi l-iskeda tat-trattament li spjegalek it-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk m'intix ċerta.

Kif jingħata Ordspono

Ordspono jingħata ġol-vina, bħala dripp (infużjoni ġol-vina).

- Għaċ-Ċikli 1, 2, 3, u 4, ċiklu ta' trattament huwa ta' 21 jum.
- Ordspono jingħata fuq perjodu ta' 4 sigħat matul iċ-Ċiklu 1 u fiċ-Ċiklu 2, Jum 1.
- Id-dożi li jmiss jistghu jingħataw fuq medda ta' siegħa jekk l-effetti sekondarji ma jkunux severi wisq.
- Wara Ċiklu 4, inti se tingħata doża ta' manteniment kull ġimagħtejn.

Mediċini mogħtija qabel u wara t-trattament b'Ordspono

Se tingħata mediċini oħra qabel u wara t-trattament b'Ordspono fiċ-Ċiklu 1 u fiċ-Ċiklu 2, Jiem 1 u 8. Dawn il-mediċini jgħinu biex inaqqsu r-riskju ta' CRS u ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR). Dawn il-mediċini jistghu jinkludu:

- Kortikosteroidi – bħal mahuwa dexamethasone
- Paracetamol
- Antiistamina - bħal diphenhydramine

Wara Ċiklu 2, Jum 8, it-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk għandekx bżonn tkompli tiegħu mediċini oħra biex jgħinu halli jnaqqsu l-effetti sekondarji minn Ordspono matul ċikli futuri.

Kemm jingħata Ordspono

Għat-trattament ta' limfoma follikolari (FL) u linfoma diffuża taċ-ċelloli B kbar (DLBCL), ċiklu ta' trattament ta' Ordspono miċ-Ċikli 1, 2, 3, u 4 huwa ta' 21 jum.

Fiċ-Ċiklu 1, se tingħata dożi li jizdiedu ta' Ordspono għat-trattament ta' FL jew DLBCL fil-jiem li ġejjin:

- Jum 1: 0.2 mg
- Jum 2: 0.5 mg
- Jum 8: 2 mg
- Jum 9: 2 mg
- Jum 15: 10 mg
- Jum 16: 10 mg

Fiċ-Ċikli 2, 3, u 4, inti se tingħata doża fil-Jiem 1, 8, u 15:

- għal limfoma follikolari: 80 mg
- għal limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa: 160 mg

Jekk id-doża tiegħek ta' Ordspono tiġi mdewma minhabba kwalunkwe raġuni, jista' jkollok bżonn terga' tibda t-trattament miċ-Ċiklu 1.

Ġimgħa wara t-tmiem taċ-Ċiklu 4, tingħata doża ta' manteniment kull ġimagħtejn.

Id-dożi ta' manteniment huma kif ġej:

- għal limfoma follikolari: 160 mg
- għal limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa: 320 mg

Jekk il-kanċer tiegħek ikun ilu f'remissjoni għal mill-inqas 9 xhur, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas il-frekwenza tad-dożaġġ tiegħek minn kull ġimagħtejn għal kull 4 ġimgħat.

It-tabib tiegħek jista' jkompli t-trattament tiegħek sakemm tkompli tirrispondi għal Ordspono jew sakemm l-effetti sekondarji ma jkunux severi wisq. It-tabib tiegħek jista' jdewwem jew iwaqqaf kompletament it-trattament tiegħek b'Ordspono jekk ikollok ċerti effetti sekondarji.

Jekk tiflef appuntament

Jekk tiflef appuntament, aghmel iehor minnufih. Biex it-trattament ikun effettiv għalkollox, huwa importanti hafna li ma taqbiżx doża.

Jekk tieqaf tirċievi Ordspono

M'għandekx twaqqaf it-trattament b'Ordspono sakemm ma tkunx tkellimt dwar dan mat-tabib tiegħek. Dan għaliex jekk twaqqaf it-trattament tiegħek, dan jista' jagħmel il-kundizzjoni tiegħek aghar.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jsehħu fi kwalunkwe hin matul it-trattament jew anki wara li t-trattament tiegħek ikun intemm.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota kwalunkwe sintomu mill-effetti sekondarji serji li ġejjin. Jista' jkollok biss wiehed jew xi wħud minn dawn is-sintomi.

Sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokina (komuni hafna: jista' jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)

Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu:

- deni (38°C jew ogħla)
- sensazzjoni ta' sturdament jew ta' theddil
- taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari
- diffikultà biex tieħu nifs
- kesħa jew tertir
- uġiġħ ta' ras

Infezzjonijiet (komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu:

- deni (38°C jew ogħla)
- kesħa jew tertir
- sogħla jew sensazzjoni ta' qtugħ ta' nifs
- uġiġħ fil-grizmejn
- uġiġħ meta tghaddi l-awrina

Infezzjonijiet komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- COVID 19
- infezzjoni tal-pulmun (pulmonite)

- infezzjoni b'ċitomegalovirus, li tista' tikkawża kumplikazzjonijiet serji f'persuni b'sistema immunitarja compromessa
- infezzjoni tal-immieher u tal-grizmejn (infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju)
- infezzjoni tal-partijiet tal-gisem li jiġbru u jgħaddu l-awrina (infezzjoni fl-apparat tal-awrina)
- infezzjoni tal-virus tal-erpete

Infezzjonijiet komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- infezzjoni tal-pajp tan-nifs (apparat respiratorju)
- infezzjoni fungali
- infjammazzjoni tas-sinosis (sinusite)
- avvelenament tad-demm (sepsi)
- batterji fid-demm (batteremija)

Effetti fuq is-sistema nervuża tiegħek (mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu:

- uġiġħ ta' ras
- sturdament
- funzjoni mnaqqsa tal-moħħ, bħal diffikultà biex taħseb
- thossok anzjuż
- thossok konfuż

Sindromu tal-liżi tat-tumur (mhux komuni: jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100)

Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu:

- dgħufija
- qtugħ ta' nifs
- thossok konfuż
- taħbit tal-qalb irregolari
- bugħawwiġ fil-muskoli

Infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite/mard interstizjali tal-pulmun) (komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu:

- taqta' nifsek
- sogħla ġdida jew li tmur għall-agħar

Jekk għandek xi wieħed minn dawn is-sinjali jew sintomi matul jew wara t-trattament b'Ordspono, għid lit-tabib tiegħek minnufih. Jista' jkollok bżonn trattament mediku.

Effetti sekondarji oħrajn

Effetti sekondarji oħrajn huma elenkati hawn taħt. Għid lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Deni (piressija)
- Uġiġħ fil-muskoli jew uġiġħ fl-għadam (muskuloskeletal)
- Thossok għajjen (għeja)
- Dijarea
- Raxx
- Sogħla
- Nefha fl-idejn, fl-għekiesi jew fis-saqajn (edema)
- Thossok ma tiflaħx (dardir)
- Uġiġħ fl-istonku (uġiġħ addominali)

- Stitikezza
- Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR)
- Thossok inqas bil-ġuħ (nuqqas ta' aptit)
- Diffikultà biex torqod jew biex tibqa' rieqed (insomnija)
- Pressjoni tad-demm baxxa (pressjoni baxxa)
- Uġiħ ta' ras
- Sensazzjoni ta' qtugħ ta' nifs waqt il-mistrieħ jew bl-attività (dispnea)
- Rimettar

Muriġa fit-testijiet tad-demm

- Għadd baxx ta' ċelloli ħomor tad-demm (anemija) li jwassluk biex thossok għajjen jew bi qtugħ ta' nifs
- Livelli baxxi ta' xi tipi ta' ċelloli bojod tad-demm (newtropenja, lewkopenija, limfopenija), li jistgħu jżidu r-riskju ta' infezzjoni
- Għadd baxx ta' pjastrini (tromboċitopenja) li jista' jwassal biex titbengel jew tinfasad
- Livell baxx ta' potassju, sodju, jew fosfat (ipokalmija, iponatrimija jew ipofosfatimija)
- Livell għoli ta' zokkor fid-demm (ipergliċimija)
- Livell għoli ta' alanine aminotransferase jew ta' aspartate aminotransferase fid-demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Tahbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari (takikardija)
- Dgħufija, tneħħim, u uġiħ, normalment fl-idejn u fis-saqajn (newropatija periferali)
- Konfużjoni, diżorjentazzjoni, nġhas (bidliet fl-istat mentali)
- Kundizzjoni li tista' tikkawża infjammazzjoni tat-tessut tal-pulmun li tista' taffettwa l-kapaċità tiegħek li tieħu nifs (mard interstizjali tal-pulmun)
- Deni minhabba livelli baxxi ta' newtrofili (tip ta' ċellola bajda tad-demm)

Muriġa fit-testijiet tad-demm

- Livell għoli ta' gamma-glutamyltransferase, enzima li tinsab l-aktar fil-fwied
- Livell baxx ta' manjeżju (ipomanjeżemija)
- Livell baxx ta' albumina (ipoalbuminemija)
- Żieda fil-livelli ta' bilirubina, li tista' tikkawża sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn, u awrina skura

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Diffikultà biex titkellem (afasja)
- Tkissir rapidu ta' ċelloli tat-tumur imsejjaħ sindromu tal-liżi tat-tumur. Dan jista' jikkawża bidliet kimiċi fid-demm u ħsara lill-organi, inklużi l-kliwi, il-qalb u l-fwied
- Effetti fuq is-sistema nervuża tiegħek b'sintomi li jistgħu jinkludu sensazzjoni ta' konfużjoni jew li jnaqqasulek il-ħila biex tirreagixxi (sindromu ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelloli b'effett immuni jew newrotossicità)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ordspono

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ordspono se jinħażen minn professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew fil-klinika. Din l-informazzjoni dwar il-ħżin hija maħsuba biex tintuża minnhom.

Kunjett mhux miftuħ

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu għas-soluzzjoni tal-infużjoni dilwita ta' Ordspono ntweriet kif ġej:

- fi friġġ (2 °C sa 8 °C) għad-dożi kollha sa 24 siegħa.
- f'temperatura ambjentali (20 °C sa 25 °C) sa 6 sigħat għad-doża ta' 0.2 mg bl-Albumina (Umana).
- f'temperatura ambjentali (20 °C sa 25 °C) sa 12-il siegħa għal dożi ta' 0.5 mg jew aktar.

Armi s-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita jekk il-ħin tal-ħżin jaqbeż dawn il-limiti.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

It-tabib tiegħek se jarmi kwalunkwe mediċina mhux meħtieġa kif xieraq. Dawn il-miżuri se jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ordspono

- Is-sustanza attiva hi odronextamab.
- Ordspono 2 mg: Kull kunjett fih 2 mg ta' odronextamab (f'konċentrat ta' 1 mL) f'konċentrazzjoni ta' 2 mg/1 mL.
- Ordspono 80 mg: Kull kunjett fih 80 mg ta' odronextamab (f'konċentrat ta' 4 mL) f'konċentrazzjoni ta' 20 mg/1 mL.
- Ordspono 320 mg: Kull kunjett fih 320 mg ta' odronextamab (f'konċentrat ta' 16 mL) f'konċentrazzjoni ta' 20 mg/1 mL.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80 (E433), u ilma għall-injezzjoni (ara "Ordspono fih polysorbate 80" f'sezzjoni 2).

Kif jidher Ordspono u l-kontenut tal-pakkett

Ordspono konċentrat għal_soluzzjoni (konċentrat sterili) għall-infużjoni jiġi bħala soluzzjoni ċara sa kemxejn opalexxenti, bla kulur sa safra ċara pprovduta f' kunjett tal-ħġieġ.

Kull pakkett fih kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

One Warrington Place

Dublin 2, D02 HH27

L-Irlanda

Manifattur

Regeneron Ireland DAC

Raheen Business Park

Limerick

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC

Tél/Tel: 0800 89383

Latvija

Regeneron Ireland DAC

Tel: 8000 5874

България

Regeneron Ireland DAC

Тел.: 008002100419

Lietuva

Regeneron Ireland DAC

Tel: 8 800 33598

Česká republika

Regeneron Ireland DAC

Tel: 800 050 148

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC

Tél/Tel: 8007-9000

Danmark

Regeneron Ireland DAC

Tlf: 80 20 03 57

Magyarország

Regeneron Ireland DAC

Tel.: 06-809-93029

Deutschland

Regeneron GmbH

Tel.: 0800 330 4267

Malta

Regeneron Ireland DAC

Tel: 80065169

Eesti

Regeneron Ireland DAC

Tel: 800 004 4845

Nederland

Regeneron Ireland DAC

Tel: 0800 020 0943

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC

Τηλ: 00800 44146336

Norge

Regeneron Ireland DAC

Tlf: 8003 15 33

España

Regeneron Spain S.L.U.

Tel: 900031311

Österreich

Regeneron Ireland DAC

Tel: 01206094094

France

Regeneron France SAS

Tél: 080 554 3951

Polska

Regeneron Ireland DAC

Tel.: 800 080 691

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Għandhom jitqiesu l-proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi xierqa ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Struzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Prekawzjonijiet ġenerali

Għandha tiġi segwita teknika asettika xierqa matul l-immaniġġar ta' dan il-prodott mediċinali. Ordspno ma fih l-ebda preżervattiv u huwa maħsub għal doża waħda biss. Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jkun fadal fil-kunjett. Thawwadx.

In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Konċentrat ta' 2 mg għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunnett tal-ħġieġ trasparenti tat-Tip I ta' 2 mL b'tapp griż tal-chlorobutyl b'kisja u b'għatu tas-siġill tal-aluminju b'buttuna blu skur tat-tip flip-off li fih 2 mg ta' odronextamab.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

Konċentrat ta' 80 mg għal soluzzjoni għall-infużjoni

4 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunnett tal-ħġieġ trasparenti tat-Tip I ta' 10 mL b'tapp griż tal-chlorobutyl b'kisja u b'għatu tas-siġill tal-aluminju b'buttuna ħadra ċara tat-tip flip-off li fih 80 mg ta' odronextamab.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

Konċentrat ta' 320 mg għal soluzzjoni għall-infużjoni

16 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunnett tal-ħġieġ trasparenti tat-Tip I ta' 20 mL b'tapp griż tal-chlorobutyl b'kisja u b'għatu tas-siġill tal-aluminju b'buttuna bajda tat-tip flip-off li fih 320 mg ta' odronextamab.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

Struzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Eżamina viżwalment jekk hemmx materja partikolata u tibdil fil-kulur qabel l-għoti. Ordspno huwa soluzzjoni ċara sa ftit opalesxenti, bla kulur sa safra ċara. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, tiflel il-kulur, jew ikun fiha l-materja partikolata.

Preparazzjoni ta' doża ta' 0.2 mg

- Lesti l-Albumina (Umana) f' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' klorur tas-sodju f'borża għall-infużjoni ġol-vina ta' 100 mL [klorur tal-polivinil (PVC) jew poliolefin (PO)] skont it-Tabella 1 hawn taħt.
 - **Nota:** L-Albumina (Umana) hija meħtieġa biss għad-doża ta' 0.2 mg biex jiġi evitat l-adsorbiment ta' odronextamab mill-filtru għall-għoti ġol-vina. Meta tintuża l-Albumina (Umana), jekk jogħġbok ara "Traċċabilità" f'sezzjoni 4.4.
- Il-konċentrazzjoni finali tal-Albumina (Umana) għandha tkun ta' 0.04%.

Tabella 1: Eżempji ta' konċentrazzjoni u volumi ta' Albumina (Umana) meħtieġa għad-doża ta' 0.2 mg

Konċentrazzjoni tal-Albumina (Umana) ^a	Volum tal-Albumina (Umana) għal żieda ma' soluzzjoni ta' 100 mL ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni, borża tal-infużjoni
5%	0.8 mL
20%	0.2 mL
25%	0.16 mL
Albumina (Umana): Uża l-konċentrazzjoni skont id-disponibbiltà lokali. Eżempji jinkludu iżda mhumiex ristretti għall-konċentrazzjonijiet li ġejjin: 5%, 20%, jew 25%.	

- Hallat is-soluzzjoni għall-injezzjoni tal-Albumina (Umana) u tal-klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod. Thawwadx.
- Ikseb kunjett wieħed ta' 2 mg ta' Ordspono.
- Iġbed 0.1 mL mill-kunjett ta' Ordspono ta' 2 mg bl-użu ta' siringa ta' 1 mL u žid fil-borża għall-infużjoni ġol-vina ppreparata ta' 100 mL.
- Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod. Thawwadx.

Preparazzjoni ta' doża ta' 0.5 mg

- Ikseb borża għall-infużjoni ġol-vina ta' 50 mL (PVC jew PO) li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%).
- Ikseb kunjett wieħed ta' 2 mg ta' Ordspono.
- Iġbed 0.25 mL mill-kunjett ta' Ordspono ta' 2 mg bl-użu ta' siringa ta' 1 mL u žid fil-borża għall-infużjoni ġol-vina ppreparata ta' 50 mL.
- Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod. Thawwadx.

Preparazzjoni ta' doża ta' 1 mg jew aktar

- Ikseb borża għall-infużjoni ġol-vina ta' 50 jew 100 mL (PVC jew PO) li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%).
- Ikseb in-numru meħtieġ ta' kunjetti u iġbed il-volum xieraq ta' Ordspono.
 - Irreferi għat-Tabella 2 għall-volum speċifiku għad-doża maħsuba.
 - Irreferi għat-Tabella 3 għall-volum speċifiku għall-modifiki fid-doża (ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC).
- Žid il-volum xieraq ta' Ordspono mal-borża għall-infużjoni ġol-vina.
- Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod. Thawwadx.

Tabelli ta' sommarju għal dilwizzjoni qabel l-ġhoti

Tabella 2: Volumi ta' Ordspono għaż-żieda mal-borża tal-infużjoni (doži standard)

Doża ta' Ordspono (mg)	Ammont ta' Ordspono għal kull kunjett (mg)	Konċentrazzjoni ta' kunjett (mg/mL)	Volum totali ta' Ordspono biex tiġi ppreparata d-doża (mL)	Hija meħtieġa albumina (umana)	Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%), volum tal-borża tal-infużjoni (PO jew PCV) (mL)
0.2	2	2	0.1	Iva	100
0.5	2	2	0.25	Le	50
2	2	2	1	Le	50 jew 100

Doża ta' Ordspono (mg)	Ammont ta' Ordspono għal kull kunjett (mg)	Konċentrazzjoni ta' kunjett (mg/mL)	Volum totali ta' Ordspono biex tiġi ppreparata d-doża (mL)	Hija meħtieġa albumina (umana)	Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%), volum tal-borża tal-infużjoni (PO jew PCV) (mL)
10	2	2	5	Le	50 jew 100
80	80	20	4	Le	50 jew 100
160	80	20	8	Le	50 jew 100
320	320	20	16	Le	50 jew 100

Tabella 3: Volumi oħra ta' Ordspono għaż-żieda mal-borża tal-infużjoni għal modifiki fid-doża

Doża ta' Ordspono (mg)	Ammont ta' Ordspono għal kull kunjett (mg)	Konċentrazzjoni ta' kunjett (mg/mL)	Volum totali ta' Ordspono (mL)	Hija meħtieġa albumina (umana)	Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%), volum tal-borża tal-infużjoni (PO jew PCV) (mL)
1	2	2	0.5	Le	50 jew 100
5	2	2	2.5	Le	50 jew 100
40	80	20	2	Le	50 jew 100

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna tas-soluzzjoni dilwita fil-boroż tal-infużjoni, ara Hżin hawn taħt.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ordspono huwa għall-użu ġol-vina wara d-dilwizzjoni biss. Ordspono għandu jiġi dilwit permezz ta' teknika asettika.

- L-ewwel ċiklu ta' Ordspono jingħata bħala infużjoni ta' 4 sigħat. Jekk Ordspono jiġi ttollerat fiċ-Ċiklu 2, Jum 1, il-hin tal-infużjoni jista' jitnaqqas għal siegħa għad-dożi sussegwenti kollha.
- Ordspono ma għandux jingħata bħala push jew bolus ġol-vina.
- Ara t-Tabella 1 għall-premedikazzjonijiet u l-postmedikazzjonijiet.
- Għal dożi li ma jiġux ittollerati, irreferi għat-Tabelli 4, 5 u 6 għall-gwida dwar il-ġestjoni.

Wara li Ordspono jkun ġie dilwit kif indikat hawn fuq, agħti kif ġej:

- Qabbad il-borża tal-infużjoni ġol-vina ppreparata li fiha s-soluzzjoni finali ta' Ordspono ma' tubi għall-infużjoni ġol-vina magħmula mill-klorur tal-polivinil (PCV), mill-PVC b'kisja ta' polietilen (PE), jew mill-poliuretano (PU). Huwa rrakkomandat li jintuża filtru magħmul mill-polietersulfon ta' 0.2 mikron jew 5 micron (PES).
- Ipprepara b'Ordspono sakemm dan jasal sat-tarf tat-tubu għall-infużjoni ġol-vina.
- Thallatx Ordspono ma' prodotti mediċinali oħra. Tagħtix prodotti mediċinali oħra fl-istess hin mill-istess linja ġol-vina.
- Mat-tlestija tal-infużjoni ta' Ordspono, laħlaħ il-linja tal-infużjoni b'volum adegwat ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) biex tiżgura li jingħata l-kontenut kollu tal-borża tal-infużjoni.

Hżin

Kunjett mhux miftuh

Ahžen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Ħzin tas-soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu għas-soluzzjoni tal-infużjoni dilwita ta' Ordspono ntweriet kif ġej:

- fi frigġ (2 °C sa 8 °C) għad-dożi kollha sa 24 siegħa.
- f'temperatura ambjentali (20 °C sa 25 °C) sa 6 sigħat għad-doża ta' 0.2 mg bl-Albumina (Umana).
- f'temperatura ambjentali (20 °C sa 25 °C) sa 12-il siegħa għal dożi ta' 0.5 mg jew aktar.

Armi s-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita jekk din tinhażen għal aktar minn dawn il-limiti ta' żmien.

Rimi

Ir-rilaxx ta' farmaċewtiċi fl-ambjent għandu jiġi minimizzat. Il-prodotti mediċinali ma għandhomx jintremew mal-ilma mormi u r-rimi mill-iskart domestiku għandu jiġi evitat.

Il-punti li ġejjin għandhom jiġu segwiti b'mod strett fir-rigward tal-użu u tar-rimi ta' siringi u oġġetti mediċinali oħra li jaqtgħu:

- Il-labar u s-siringi qatt ma għandhom jerġgħu jintużaw.
- Poġġi l-labar u s-siringi użati kollha f'kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu (kontenitur li jintrema u li ma jittaqqabx).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.