

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ordspo, 2 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Ordspo, 80 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Ordspo, 320 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ordspo, 2 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda jednodawkowa fiolka w 1 ml roztworu zawiera 2 mg odronextamabu w stężeniu 2 mg/ml.

Ordspo, 80 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda jednodawkowa fiolka w 4 ml roztworu zawiera 80 mg odronextamabu w stężeniu 20 mg/ml.

Ordspo, 320 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda jednodawkowa fiolka w 16 ml roztworu zawiera 320 mg odronextamabu w stężeniu 20 mg/ml.

Odronextamab jest rekombinowanym przeciwciałem dwuswoistym, produkowanym w oparciu o ludzką immunoglobulinę klasy (Ig)G4, wiążącym CD20 i CD3. Odronextamab jest wytwarzany na drodze technologii rekombinacji DNA w hodowli zawiesinowej komórek jajnika chomika chińskiego (CHO).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Fiolka 2 mg odronextamabu zawiera 1 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 1 ml, co odpowiada 1 mg/ml.

Fiolka 80 mg odronextamabu zawiera 4 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 4 ml, co odpowiada 1 mg/ml.

Fiolka 320 mg odronextamabu zawiera 16 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 16 ml, co odpowiada 1 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 5,8 i osmolalności w zakresie 276–414 mmol/kg dla 2 mg/ml (2 mg) oraz w zakresie 291–437 mmol/kg dla 20 mg/ml (80 mg i 320 mg).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ordspono w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (*ang.* relapsed or refractory follicular lymphoma, r/r FL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego.

Ordspono w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (*ang.* relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, r/r DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ordspono może być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów onkologicznych, który dysponuje odpowiednim wsparciem medycznym w celu leczenia ciężkich reakcji związanych z zespołem uwalniania cytokin (*ang.* cytokine release syndrome, CRS) (patrz punkt 4.4). Przed podaniem Ordspono w cyklu 1 powinna być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu do zastosowania w przypadku CRS. Należy zapewnić dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od przyjęcia poprzedniej dawki tocilizumabu.

Dawkowanie

Profilaktyka, premedykacja i postmedykacja w leczeniu pacjentów z r/r FL lub r/r DLBCL

Ordspono należy podawać dobrze nawodnionym pacjentom.

Premedykacja musi zostać zastosowana w wypadku każdej dawki w cyklu 1 i cyklu 2, w dniu 1 i 8, a postmedykacja dla cyklu 1, dnia 3, 10 i 17 oraz cyklu 2, dnia 2, jak opisano w Tabeli 1, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS) lub reakcji związanych z wlewem (IRR) (patrz punkt 4.4). Premedykacja może być kontynuowana po dniu 8 cyklu 2 do uzyskania tolerancji dawki bez występowania CRS lub IRR. Ponadto zaleca się profilaktykę w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia (patrz punkt 4.4), zespołu rozpadu guza (*ang.* tumor lysis syndrome, TLS) i działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego wywołanych kortykosteroidami.

Tabela 1: Premedykacja i postmedykacja dla pacjentów z r/r FL lub r/r DLBCL

Cykl i dzień leczenia	Leki	Dawka	Podanie względem infuzji Ordspono
Cykl 1: Dni 1, 2, 8, 9, 15 i 16	Kortykosteroid	Deksametazon 10 mg doustnie lub dawka równoważna Pomiąć w dniach 2, 9 i 16, jeśli infuzje są podawane następnego dnia.	12 do 24 godzin przed infuzją
	Kortykosteroid	Deksametazon 20 mg dożylnie	1 do 3 godzin przed infuzją
	Lek przeciwhistaminowy	Chlorowodorek difenhydraminy 25 mg lub lek przeciwhistaminowy	30 do 60 minut przed infuzją

		podawany dożylnie lub równoważny	
	Leki przeciwgorączkowe	Paracetamol 650 mg do 1000 mg doustnie	30 do 60 minut przed infuzją
Cykl 1: Dni 3, 10 i 17	Kortykosteroid	Deksametazon 10 mg doustnie lub dawka równoważna	24 godziny po infuzji
Cykl 2: Dzień 1	Kortykosteroid	Deksametazon 10 mg doustnie lub dawka równoważna	12 do 24 godzin przed infuzją
	Kortykosteroid	Deksametazon 20 mg dożylnie	1 do 3 godzin przed infuzją
	Leki przeciwhistaminowe	Chlorowodorek difenhydraminy 25 mg doustnie lub dożylnie lub równoważny lek przeciwhistaminowy	30 do 60 minut przed infuzją
	Lek przeciwgorączkowy	Paracetamol 650 mg do 1000 mg doustnie	30 do 60 minut przed infuzją
Cykl 2: Dzień 2	Kortykosteroid	Deksametazon 10 mg doustnie lub dawka równoważna	24 godziny po infuzji
Cykl 2: Dzień 8	Kortykosteroid	Deksametazon 10 mg* dożylnie	1 do 3 godzin przed infuzją
	Leki przeciwhistaminowe	Chlorowodorek difenhydraminy 25 mg doustnie lub dożylnie lub równoważny lek przeciwhistaminowy	30 do 60 minut przed infuzją
	Lek przeciwgorączkowy	Paracetamol 650 mg do 1000 mg doustnie	30 do 60 minut przed infuzją
*Jeżeli CRS lub IRR wystąpi w trakcie podawania dawki w dniu 1 cyklu 2, należy zastosować deksametazon w dawce 20 mg dożylnie dla następnej dawki, dopóki dawka jest tolerowana bez wystąpienia CRS lub IRR.			

Zalecana dawka

Zalecaną dawkę Ordspono przedstawiono w Tabeli 2. W przypadku cykli od 1 do 4, cykl leczenia trwa 21 dni. Każdą dawkę należy podawać tylko wtedy, gdy poprzednia dawka była tolerowana. W wypadku braku tolerancji dawek, por. informacje w Tabeli 4, 5 i 6.

Ordspono należy podawać do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Tabela 2: Zalecana dawka

		r/r FL	r/r DLBCL	
Dni leczenia		Dawka Ordspono		Czas trwania infuzji
Cykl 1 ^a (stopniowe zwiększanie dawki)	Dzień 1	0,2 mg		Podawać Ordspono w postaci trwającej 4 godziny infuzji.
	Dzień 2	0,5 mg		
	Dzień 8	2 mg		
	Dzień 9	2 mg		
	Dzień 15	10 mg		

		r/r FL	r/r DLBCL	
	Dzień 16	10 mg		
Cykle 2 do 4^a	Dzień 1	80 mg	160 mg	Podawać Ordspono w postaci trwającej 4 godziny infuzji w dniu 1 cyklu 2. Jeżeli produkt będzie tolerowany, dla wszystkich kolejnych dawek począwszy od dnia 8 cyklu 2 czas infuzji można skrócić do 1 godziny.
	Dzień 8	80 mg	160 mg	
	Dzień 15	80 mg	160 mg	
Leczenie podtrzymujące (Co 2 tygodnie)	Rozpocząć 1 tydzień po zakończeniu cyklu 4	160 mg	320 mg	Ordspono należy podawać w infuzji trwającej 1 godzinę, co dwa tygodnie, do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.
Leczenie podtrzymujące (Co 4 tygodnie)	Jeżeli pacjent przez 9 miesięcy wykazuje całkowitą odpowiedź (<i>ang.</i> complete response, CR), dawkę podtrzymującą Ordspono należy podawać co 4 tygodnie.	160 mg	320 mg	Ordspono należy podawać w infuzji trwającej 1 godzinę, co dwa tygodnie, do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.
r/r FL= nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak grudekowy; r/r DLBCL= nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B ^a W przypadku cykli od 1 do 4 cykl leczenia trwa 21 dni.				

Zalecenia dotyczące wznowienia leczenia Ordspono po opóźnieniu dawki u pacjentów z r/r FL lub r/r DLBCL

Tabela 3 zawiera zalecenia dotyczące wznowienia leczenia po opóźnieniu podania dawki. Zalecenia dotyczące wznowienia leczenia po opóźnieniu podania dawki spowodowanych przez CRS znajdują się w Tabeli 4, a zalecenia dotyczące opóźnień dawki spowodowanych przez IRR lub TLS znajdują się w Tabeli 6.

Tabela 3: Zalecenia dotyczące wznowienia leczenia Ordspono po opóźnieniu dawki

Cykl	Dzień	Ostatnia podana dawka	Czas od podania ostatniej dawki	Działanie w przypadku kolejnej dawki
1	1	0,2 mg	Ponad 3 dni	Ponownie rozpocząć od 0,2 mg (cykl 1, dzień 1)

	2	0,5 mg	Mniej niż 2 tygodnie	Podać kolejną zaplanowaną dawkę ^a
			2 tygodnie lub dłużej	Ponownie rozpocząć od 0,2 mg (cykl 1, dzień 1)
	8 i 9	2 mg	Mniej niż 3 tygodnie	Podać kolejną zaplanowaną dawkę ^a
			3 do 4 tygodni	Podać 2 mg (cykl 1, dzień 9), a następnie wznowić planowany schemat leczenia.
			Ponad 4 tygodnie	Ponownie rozpocząć od 0,2 mg (cykl 1, dzień 1)
	15 i 16	10 mg	Mniej niż 3 tygodnie	Podać kolejną zaplanowaną dawkę ^a
3 do 5 tygodni			Podać 10 mg (cykl 1, dzień 16), a następnie wznowić planowany schemat leczenia.	
Ponad 5 tygodni			Ponownie rozpocząć od 0,2 mg (cykl 1, dzień 1)	
2 do 4	1, 8, 15	● r/r FL: 80 mg ● r/r DLBCL: 160 mg	Mniej niż 7 tygodni	Podać kolejną zaplanowaną dawkę ^a
			7 do 10 tygodni	Podać 10 mg (cykl 1, dzień 16), a następnie wznowić planowany schemat leczenia.
			Ponad 10 tygodni	Ponownie rozpocząć od 0,2 mg (cykl 1, dzień 1)
Leczenie podtrzymujące	Co 2 tygodnie LUB Co 4 tygodnie po osiągnięciu CR utrzymującej się przez 9 miesięcy	● r/r FL: 160 mg ● r/r DLBCL: 320 mg	Mniej niż 7 tygodni	Podać kolejną zaplanowaną dawkę ^a
			7 do 10 tygodni	Podać 10 mg (cykl 1, dzień 16), a następnie wznowić planowany schemat leczenia.
			Ponad 10 tygodni	Ponownie rozpocząć od 0,2 mg (cykl 1, dzień 1)

UWAGA: Zastosować premedykację i postmedykację zgodnie z Tabelą 1.

r/r FL= nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak grudkowy; r/r DLBCL= nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B

^a Zgodnie z Tabela 2, wznowić schemat leczenia bez pomijania dawek.

Leczenie działań niepożądanych w leczeniu pacjentów z r/r FL lub r/r DLBCL

Zespół uwalniania cytokin

CRS należy zidentyfikować na podstawie obrazu klinicznego (patrz punkt 4.4). Należy rozpoznać i leczyć inne przyczyny gorączki, hipoksji i niedociśnienia. W przypadku podejrzenia wystąpienia CRS należy wstrzymać podawanie Ordspono do momentu ustąpienia CRS. Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 4. Należy zastosować leczenie wspomagające CRS, które może obejmować intensywną opiekę w przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS.

Jeśli wystąpi CRS stopnia 1, 2 lub 3, przed podaniem kolejnej dawki produktu Ordspono należy zastosować premedykację, a pacjenci powinni być częściej monitorowani. Dodatkowe informacje na temat premedykacji znajdują się w Tabeli 1.

Tabela 4: Zalecenia dotyczące leczenia zespołu uwalniania cytokin

Stopień ^a	Występujące objawy	Działania
Stopień 1	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	• Wstrzymać infuzję Ordspono. • Prowadzić leczenie zgodnie z aktualnymi wytycznymi. W przypadku zaawansowanego wieku, chorób współistniejących, gorączki odpornej na leki przeciwgorączkowe należy rozważyć zastosowanie deksametazonu^b lub tocilizumabu^c. • Wznović leczenie, gdy objawy kliniczne CRS ustąpią.^d
Stopień 2	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ z: niedociśnieniem tętniczym niewymagającym stosowania leków wazopresyjnych lub hipoksją wymagającą podawania tlenu w formie terapii niskoprzepływowej ^e przez kaniulę donosową lub nadmuch	• Wstrzymać infuzję Ordspono i podać deksametazon^b lub tocilizumab^c. • Wznović leczenie, gdy objawy kliniczne CRS ustąpią.^d • W przypadku kolejnej dawki produktu leczniczego Ordspono należy częściej monitorować stan pacjenta i rozważyć hospitalizację. • W przypadku nawracającego CRS stopnia 2 należy postępować zgodnie z zaleceniami dla CRS stopnia 3.
Stopień 3	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ z: niedociśnieniem tętniczym wymagającym podania leku wazopresyjnego (z wazopresyną lub bez) lub hipoksją wymagającą wysokoprzepływowej tlenoterapii ^e przez kaniulę nosową, maskę twarzową, aparat oddechowy o obiegu zamkniętym lub maskę Venturiego.	• Wstrzymać infuzję Ordspono, podać deksametazon^f lub tocilizumab^c oraz zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną opiekę medyczną. • W przypadku ustąpienia objawów klinicznych CRS następna dawka Ordspono powinna zostać podana co najmniej 5 dni po podaniu poprzedniej dawki w następujący sposób: • Hospitalizować pacjenta w celu podania kolejnej dawki Ordspono. • W przypadku CRS występującego w dniu 1 cyklu 1 lub dniu 2 cyklu 1, dawki Ordspono 0,2 mg lub 0,5 mg należy odpowiednio powtórzyć. • W przypadku CRS występującego w dniu 8 cyklu 1 lub później, dawkę należy zmniejszyć do 50% ostatniej otrzymanej dawki. • Jeśli nie wystąpią nawroty, należy podawać stopniowo zwiększane dawki (jeśli dotyczy) i kontynuować podawanie zgodnie z Tabelą 2. • Jeśli CRS wystąpi ponownie, należy postępować zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tej tabeli. Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab: • Rozważyć alternatywną terapię antycytokinową i/lub alternatywną terapię immunosupresyjną.

Stopień ^a	Występujące objawy	Działania
Stopień 4	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ z: niedociśnieniem wymagającym stosowania wielu leków wazopresyjnych (z wyłączeniem wazopresyny) lub hipoksją wymagającą podania tlenu pod dodatnim ciśnieniem (np. CPAP, BiPAP, intubacja i wentylacja mechaniczna).	- Trwale przerwać podawanie Ordspono. - Leczyć CRS, podając deksametazon^f lub tocilizumab^c oraz zapewnienie leczenia wspomagającego, które może obejmować intensywne leczenie. Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab: - Rozważyć alternatywną terapię antycytokinową i/lub alternatywną terapię immunosupresyjną.
^a	Na podstawie konsensusu Amerykańskiego Towarzystwa Transplantologii i Terapii Komórkowej (<i>ang.</i> American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) dotyczącego oceny CRS (Lee et al., 2019).	
^b	Deksametazon należy podawać dożylnie w dawce 10-20 mg na dobę (lub równoważnej).	
^c	Tocilizumab 8 mg/kg podawać dożylnie w ciągu 1 godziny (nie przekraczać 800 mg na dawkę) w leczeniu CRS w razie potrzeby.	
^d	W przypadku opóźnienia podania dawki: informacje na temat wznowienia stosowania Ordspono po opóźnieniu podania dawki znajdują się w Tabeli 3.	
^e	Niskoprzepływową tlenoterapię definiuje się jako dostarczanie tlenu z szybkością < 6 l/minutę; wysokoprzepływową tlenoterapię definiuje się jako dostarczanie tlenu z szybkością ≥ 6 l/minutę.	
^f	Deksametazon należy podawać dożylnie w dawce 10-20 mg co 6 godzin.	

Toksyczność neurologiczna

Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy rozważyć ocenę neurologiczną i wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. Zapewnić leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię.

Tabela 5: zawiera zalecenia dotyczące postępowania w przypadku ICANS. Tabela 6 zawiera zalecenia dotyczące postępowania w przypadku toksyczności neurologicznej z wyłączeniem ICANS, oprócz innych działań niepożądanych.

Tabela 5: Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku ICANS

Stopień ^{a,b}	Występujące objawy	Działania
Stopień 1	Wynik ICE ^c 7-9 lub, obniżony poziom świadomości: wybudza się spontanicznie	Wstrzymać podawanie produktu Ordspono do czasu ustąpienia ICANS. - Opieka wspomagająca: - Monitorować objawy neurologiczne. - Rozważyć konsultację neurologiczną i obrazowanie, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. - Rozważyć profilaktykę napadów za pomocą leków przeciwpadaczkowych o działaniu nie uspokajającym (takich jak lewetyracetam). - Rozważyć podanie deksametazonu.

Stopień ^{a,b}	Występujące objawy	Działania
		Jeśli jednocześnie występuje CRS, należy również zastosować leczenie tocilizumabem. ^e
Stopień 2	Wynik ICE ^c 3-6 lub, obniżony poziom świadomości: budzi się na dźwięk głosu	Wstrzymać podawanie produktu Ordspono do czasu ustąpienia ICANS. ^d - Leczenie wspomagające jak dla stopnia 1. 1 dawka deksametazonu 10 mg dożylnie i ponowna ocena. Powtarzać co 6 do 12 godzin w zależności od potrzeb, aż do ustąpienia lub osiągnięcia stanu wyjściowego. Jeśli jednocześnie występuje CRS, należy również zastosować leczenie tocilizumabem.^e
Stopień 3	Wynik ICE ^c 0-2 lub obniżony poziom świadomości: wybudza się tylko pod wpływem bodźców dotykowych, lub napady drgawkowe: - dowolny napad kliniczny, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje, lub - napady niedrgawkowe na elektroencefalogramie (EEG), które ustępują po interwencji, lub podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ICP): ogniskowy/lokalny obrzęk w badaniu neuroobrazowym	Odstawić produkt Ordspono na stałe. - Leczenie wspomagające jak dla stopnia 1. 1 dawka deksametazonu 10 mg dożylnie co 6 lub metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg dożylnie co 12 godzin.^f Jeśli jednocześnie występuje CRS, należy również zastosować leczenie tocilizumabem.^e
Stopień 4	Wynik ICE ^c 0 lub obniżony poziom świadomości: - pacjent jest nieprzytomny lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych, aby się obudzić, lub - otępienie lub śpiączka, lub	Odstawić produkt Ordspono na stałe. - Rozważyć opiekę na oddziale intensywnej terapii zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, rozważyć wentylację mechaniczną w celu ochrony dróg oddechowych. - Opieka wspomagająca jak dla stopnia 1. - Kortykosteroidy w dużych dawkach.^{f, g} - W przypadku podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego (ICP)/obrzęku mózgu należy zastosować standardowe środki opieki w celu kontroli ICP; należy rozważyć konsultację neurochirurgiczną.

Stopień ^{a,b}	Występujące objawy	Działania
	drgawki, albo: • zagrażający życiu przedłużający się napad drgawkowy (> 5 minut), lub • powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi, lub objawy ruchowe: • głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak niedowład połowiczny lub niedowład poprzeczny, lub podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ICP)/obrzęk mózgu, z objawami takimi jak: • rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym, lub • pozycja odmóżdzeniowa lub odkorowania lub • porażenie nerwu czaszkowego VI, lub • obrzęk brodawkowy, lub • triada Cushinga	Jeśli jednocześnie występuje CRS, należy również zastosować leczenie tocilizumabem.^c

- ^a Na podstawie National Cancer Institute a Stopień ICANS zgodnie z ASTCT ICANS Consensus Grading.
- ^b Stopień ICANS jest określany na podstawie najpoważniejszego zdarzenia (wynik ICE, poziom świadomości, drgawki, wyniki motoryczne, podwyższone ICP/obrzęk mózgu), którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.
- ^c Jeśli pacjent jest pobudzony i można u niego przeprowadzić ocenę ICE, należy ocenić: Orientację (orientacja co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty); Nazywanie (nazwij 3 obiekty, np. proszę wskazać zegar, długopis, przycisk = 3 punkty); Wykonywanie poleceń (np. „proszę pokazać mi 2 palce” lub „proszę zamknąć oczy i wystawić język” = 1 punkt); Pisanie (umiejętność napisania standardowego zdania = 1 punkt); oraz Uwagę (proszę policzyć od 100 do tyłu co dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent jest nieprzytomny i nie można u niego przeprowadzić oceny ICE (stopień 4 ICANS) = 0 punktów.
- ^d W przypadku opóźnienia dawki należy zapoznać się z Tabelą 3 w celu uzyskania informacji na temat ponownego rozpoczęcia podawania produktu Ordspono po opóźnieniu podania dawki.
- ^e Tocilizumab 8 mg/kg mc. dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczając dawki 800 mg/dawkę).

Stopień ^{a,b}	Występujące objawy	Działania
^f	Profilaktyka przeciwgrzybicza jest zalecana u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w leczeniu CRS i/lub toksyczności neurologicznej, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.	
^g	Na przykład metyloprednizolon w dawce 1000 mg/dobę dożylnie przez 3 dni, a następnie szybkie zmniejszanie dawki.	

Inne działania niepożądane

Tabela 6: Modyfikacja dawki w przypadku innych działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacje dawki Ordspono
Reakcje związane z infuzją	Stopień 2	Przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie. Wznowić podawanie infuzji z szybkością 50% i zwiększyć dawkę zgodnie z tolerancją.
	Stopień 3	Przerwać i rozpocząć leczenie zgodnie ze standardową praktyką kliniczną. Po ustąpieniu zdarzenia odczekać 24 godziny i ponownie podać dawkę (zmniejszyć o 50% w przypadku dawek ≥ 2 mg).
	Stopień 4	Trwale przerwać leczenie.
Zakażenia	Stopnie od 1 do 4	Odstawić Ordspono u pacjentów z czynnym zakażeniem do czasu jego ustąpienia. ^a W przypadku stopnia 4 należy rozważyć trwałe przerwanie stosowania Ordspono. ^a
Toksyczność neurologiczna z wyłączeniem ICANS	Stopień 2 ^b i 3	Wstrzymać podawanie Ordspono do czasu ustąpienia objawów toksyczności neurologicznej do stopnia 1 lub do stanu wyjściowego. Zapewnić leczenie wspomagające i rozważyć przeprowadzenie oceny neurologicznej.
	Stopień 4	Odstawić produkt Ordspono na stałe.
Zespół rozpadu guza	Stopień 3 i 4	Wstrzymać podawanie Ordspono i postępować zgodnie ze standardową praktyką kliniczną. Po całkowitym ustąpieniu: - W przypadku dawek $\leq 0,5$ mg wznowić leczenie od 0,2 mg (cykl 1, dzień 1). Jeśli nie nastąpi nawrót choroby, kontynuować przyjmowanie leku zgodnie ze schematem przedstawionym w Tabeli 2. - W przypadku dawek ≥ 2 mg wznowić podawanie leku w formie 50% ostatniej otrzymanej dawki. Jeśli nie nastąpi nawrót choroby, kontynuować przyjmowanie leku zgodnie ze schematem przedstawionym w Tabeli 2 bez pomijania dawek. - W przypadku nawrotu TLS należy postępować zgodnie z wytycznymi znajdującymi się w tej tabeli. Zachować odstęp co najmniej 2 dni pomiędzy kolejnymi dawkami do końca cyklu 1.
Neutropenia	Bezwzględna liczba neutrofili niższa niż $0,5 \times 10^9/l$	Wstrzymać podawanie Ordspono do momentu, gdy bezwzględna liczba neutrofili wyniesie $0,5 \times 10^9/l$ lub więcej. ^a

Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacje dawki Ordspono
Małopłytkowość	Liczba płytek krwi niższa niż $50 \times 10^9/l$	Wstrzymać podawanie Ordspono do momentu, gdy liczba płytek krwi wyniesie $50 \times 10^9/l$ lub więcej. ^a
Inne działania niepożądane	Inne działania niepożądane stopnia 3	Wstrzymać podawanie Ordspono do całkowitego ustąpienia, ustąpienia do stopnia 1 lub punktu wyjściowego, a następnie kontynuować podawanie dawek. ^a
	Inne działania niepożądane stopnia 4	Trwale przerwać leczenie. Pacjenci z przejściowymi nieprawidłowościami wyników badań laboratoryjnych stopnia 4 mogą wznowić leczenie ^a po ustąpieniu objawów do stopnia 1 lub poziomu w punkcie wyjściowym.
Działania niepożądane oceniano w oparciu o kryteria Common Terminology Criteria for Adverse Events Narodowego Instytutu Raka (NCI CTCAE), w wersji 4.03 w badaniu 1333 i w wersji 5.0 w badaniu 1625. ^a W przypadku opóźnienia dawki: zalecenia dotyczące wznowienia stosowania Ordspono po opóźnieniu podania dawki znajdują się w Tabeli 3 (patrz punkt 4.2). ^b Przed podjęciem decyzji o wstrzymaniu podawania leku Ordspono należy rozważyć rodzaj toksyczności neurologicznej.		

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ordspono nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >3 do $10 \times GGN$ i dowolna wartość aktywności AST). Nie można zalecać podawania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności Ordspono u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ordspono jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego po rozcieńczeniu.

- Pierwszy cykl Ordspono jest podawany w postaci trwającej 4 godziny infuzji. Jeśli Ordspono będzie tolerowany w dniu 1 cyklu 2, czas infuzji można skrócić do 1 godziny dla wszystkich kolejnych dawek. Patrz Tabela 2.
- Ordspono należy podawać w postaci infuzji dożylną za pomocą przeznaczonej do tego celu linii infuzyjnej.
- Ordspono nie wolno podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.
- Informacje na temat premedykacji i postmedykacji znajdują się w Tabeli 1.
- W przypadku braku tolerancji dawek, należy zapoznać się z wytycznymi dotyczącymi postępowania zawartymi w Tabeli 4, 5 i 6.

Ordspono należy rozcieńczyć stosując techniki aseptyczne.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania Ordspono przed podaniem, patrz punkt 6.6. Kompatybilne materiały dla przewodów są również opisane w sekcji 6.6. Zaleca się stosowanie filtra polietersulfonowego (PES) o średnicy 0,2 mikrona lub 5 mikronów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. W przypadku stosowania roztworu albuminy (człowieka) w przypadkach wskazanych w punkcie 6.6, należy wyraźnie zapisać nazwę i numer serii, aby zapewnić pełną identyfikowalność.

Zespół uwalniania cytokin (CRS) i reakcje związane z infuzją (IRR)

Ordspono może wywoływać zespół uwalniania cytokin (CRS), który może być poważny lub zagrażać życiu (patrz punkt 4.8).

Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS obejmowały między innymi gorączkę, niedociśnienie, hipoksję, tachykardię, dreszcze, duszność i ból głowy. Zdarzenia CRS występowały głównie w cyklu 1. U pacjentów z CRS obserwowano przemijający wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Wytyczne dotyczące monitorowania i kontrolowania CRS znajdują się w punkcie 4.2 i 4.8.

Należy rozpocząć leczenie zgodnie z harmonogramem stopniowego zwiększania dawki, zastosować premedykację w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia CRS i pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani pod kątem potencjalnego CRS po zastosowaniu Ordspono. Ustalono schemat stopniowego zwiększania dawki i premedykację w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia CRS i należy go przestrzegać (patrz punkt 4.2).

Monitorowanie i kontrolowanie CRS

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS w trakcie i po podaniu Ordspono w celu natychmiastowego wdrożenia odpowiedniego leczenia i powinni pozostać w pobliżu specjalistycznego ośrodka opieki zdrowotnej przez co najmniej 24 godziny po podaniu każdej dawki w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu Ordspono i po podaniu pierwszej pełnej dawki. Przy pierwszym objawie CRS należy natychmiast ocenić pacjentów pod kątem potrzeby hospitalizacji, postępować zgodnie z wytycznymi podanymi w Tabeli 4 i zastosować leczenie wspomagające; wstrzymać lub trwale przerwać podawanie Ordspono zależnie od nasilenia. Należy poinstruować pacjentów, aby zwrócili się o natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS w dowolnym momencie.

Pacjentów, u których wystąpi CRS (lub inne działania niepożądane upośledzające świadomość), należy poddać ocenie i zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn do czasu ustąpienia objawów (patrz punkt 4.7).

Niektóre objawy reakcji związanych z infuzją (IRR) mogą być klinicznie nie do odróżnienia od objawów CRS. W przypadku IRR należy wstrzymać podawanie, zmniejszyć szybkość infuzji lub

trwale przerwać podawanie produktu leczniczego Ordspono w zależności od nasilenia reakcji (patrz punkt 4.2).

Ciężkie infekcje

Ordspono może powodować ciężkie lub śmiertelne zakażenia (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie i leczenie ciężkich infekcji

Należy monitorować pacjentów przed i w trakcie leczenia Ordspono pod kątem ewentualnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych oraz nowych lub reaktywowanych zakażeń wirusowych i odpowiednio je leczyć. Ordspono nie należy podawać w przypadku występowania aktywnego zakażenia. Należy zachować ostrożność, rozważając stosowanie Ordspono u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie. W razie potrzeby należy zastosować profilaktycznie leki przeciwbakteryjne.

U wszystkich pacjentów zaleca się profilaktyczne leczenie zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Leczenie profilaktyczne jest zalecane u pacjentów z zakażeniami wirusem opryszczki i cytomegalowirusami (CMV) w wywiadzie. Leczenie przeciwwirusowe jest zalecane u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B, przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B lub mierzalną wiremią. Należy rozważyć dożylną podanie immunoglobulin (IVIG) zgodnie z wytycznymi.

Podczas leczenia produktem Ordspono zgłaszano gorączkę neutropeniczną. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej, pacjenci powinni być oceniani pod kątem zakażenia i leczeni antybiotykami, płynami i innymi środkami wspomagającymi, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Należy wstrzymać podawanie Ordspono lub rozważyć trwale przerwanie podawania produktu Ordspono zależnie od nasilenia (patrz punkt 4.2).

Toksyczność neurologiczna

Po leczeniu produktem Ordspono wystąpiły działania toksyczne na układ nerwowy, takie jak zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), afazja i encefalopatia, które mogą mieć ciężki przebieg.

Monitorowanie i kontrolowanie toksyczności neurologicznej

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów toksyczności neurologicznej, oceniani i objęci opieką wspomagającą; należy wstrzymać lub trwale odstawić *produkt* Ordspono w zależności od nasilenia objawów (patrz punkt 4.2).

Pacjentom należy doradzić, aby zgłosili się do lekarza w przypadku wystąpienia oznak lub objawów toksyczności neurologicznej.

Zespół rozpadu guza (TLS)

TLS zgłaszano u pacjentów otrzymujących odronextamab (patrz punkt 4.8). Pacjenci z dużym obciążeniem nowotworowym, szybko proliferującymi nowotworami lub zaburzeniami czynności nerek są bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem TLS powinni być odpowiednio nawodnieni i otrzymywać profilaktyczne leki przeciwhiperurykemiczne (np. allopurynol lub rasburiakazę) przed podaniem odronextamabu.

Monitorowanie i kontrolowanie TLS

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem oznak i objawów TLS, w tym parametrów chemicznych krwi, a wszelkie nieprawidłowości powinny być niezwłocznie leczone.

Zapalenie płuc/śródmiąższowa choroba płuc (ILD)

U pacjentów otrzymujących odronextamab zgłaszano zapalenie płuc/ILD, które może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, i należy je brać pod uwagę w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego bez obecności patogenu wywołującego.

Karta pacjenta

Karta pacjenta opisuje typowe objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS i toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, oraz zawiera instrukcje dotyczące sytuacji, w których pacjent powinien natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz przepisujący lek musi omówić z pacjentem zagrożenia związane ze stosowaniem Ordspono. Pacjenci powinni otrzymać Kartę pacjenta, którą powinni mieć zawsze przy sobie i okazywać ją wszystkim pracownikom służby zdrowia, którzy się nimi opiekują.

Szczepienia

Jednocześnie z Ordspono nie należy podawać żywych i/lub żywych atenuowanych szczepionek. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów, którzy niedawno otrzymali żywe szczepionki.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbata 80, który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Rozpoczęcie leczenia Ordspono powoduje przejściowe zwiększenie stężenia cytokin, co może hamować aktywność enzymów CYP450. Największe ryzyko występuje w trakcie cyklu 1 u pacjentów przyjmujących jednocześnie substraty CYP450, zwłaszcza te o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfarynę, cyklosporynę lub teofilinę). Po rozpoczęciu leczenia Ordspono u pacjentów leczonych substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym należy rozważyć monitorowanie terapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia Ordspono i przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania Ordspono u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej ani rozwojowej u zwierząt z zastosowaniem odronextamabu. Wiadomo, że ludzka immunoglobulina G (IgG) przenika przez łożysko, dlatego też odronextamab może być przenoszony z matki do rozwijającego się płodu. Ze względu na swój mechanizm działania, odronextamab może powodować uszkodzenie płodu, w tym limfocytopenię B, gdy jest podawany kobiecie w ciąży (patrz punkt 5.1). Stosowanie Ordspono nie jest zalecane w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak informacji dotyczących występowania odronextamabu w mleku ludzkim, wpływu na niemowlę karmione piersią ani wpływu na wytwarzanie mleka. Wiadomo, że ludzkie IgG mogą przenikać do

mleka ludzkiego. Kobiетom należy zalecić, aby nie karmiły piersią w trakcie leczenia Ordspono i przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu odronextamabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na męskie lub żeńskie narządy rozrodcze ani na parametry płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ordspono wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów, u których wystąpi CRS (lub inne działania niepożądane upośledzające świadomość), należy poddać ocenie i zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (54%), neutropenia (41%), gorączka (39%), niedokrwistość (38%), małopłytkowość (27%), biegunka (24%) i COVID-19 (22%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia ≥ 3 wg NCI CTCAE) były neutropenia (34%), niedokrwistość (19%), małopłytkowość (13%), limfopenia (12%), zapalenie płuc (10%), leukopenia (9%), COVID-19 (8%), hipokaliemia (6%) i hiperglikemia (5%).

Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były zespół uwalniania cytokin (14%), zapalenie płuc (9%), COVID-19 (9%) i gorączka (6%).

Częstość przerwania infuzji Ordspono z powodu działania niepożądanego wynosiła 16%. Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wyniosła 14%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były COVID-19 (2,4%), zapalenie płuc (1,3%) i encefalopatia (0,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

O ile nie określono inaczej, częstość występowania działań niepożądanych jest oparta na częstości występowania zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny, zidentyfikowanych w zbiorczej populacji 372 pacjentów, którzy otrzymywali odronextamab w monoterapii w dwóch wieloośrodkowych badaniach prowadzonych metodą otwartej próby (badanie 1333 i badanie 1625), w tym 153 pacjentów z r/r FL i 219 pacjentów z r/r DLBCL. Mediana ekspozycji na odronextamab wynosiła 20,4 tygodnia (zakres: 0,4 do 195,7 tygodnia) (patrz punkt 5.1).

W trakcie opracowywania leku stosowano dwa różne schematy stopniowego zwiększania dawki. Schemat stopniowego zwiększania dawki został zmodyfikowany w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia CRS po włączeniu 175 pacjentów (74 z r/r FL i 101 z r/r DLBCL). Dane dotyczące CRS i IRR zostały zgłoszone u 197 pacjentów (79 z r/r FL i 118 z r/r DLBCL), u których stosowano zalecany schemat dawkowania stopniowego.

Działania niepożądane wymieniono poniżej w Tabeli 7 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (SOC) i kategorią częstości występowania. Kategorie częstości definiuje się jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$

do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej częstości według klasyfikacji układów narządów i preferowanego terminu.

Tabela 7: Działania niepożądane u pacjentów leczonych Ordspono

Klasyfikacja układów i narządów preferowany termin	Wszystkie stopnie	Stopień 3 lub 4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie COVID-19 ^a	Bardzo często	Często
Zapalenie płuc ^b	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenie cytomegalowirusem ^c	Bardzo często	Często
Infekcja górnych dróg oddechowych ^d	Bardzo często	Niezbyt często
Zapalenie dróg moczowych	Bardzo często	Często
Zakażenie wirusem opryszczki ^e	Bardzo często	Często
Infekcja dróg oddechowych ^f	Często	Często
Zakażenie grzybicze ^g	Często	Niezbyt często
Zapalenie zatok	Często	Niezbyt często
Posocznica ^h	Często	Często
Bakteriemia	Często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Często
Limfopenia	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Zespół uwalniania cytokin ⁱ	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipokaliemia	Bardzo często	Często
Zmniejszenie apetytu	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperglikemia	Bardzo często	Często
Hiponatremia	Bardzo często	Często
Hipofosfatemia	Bardzo często	Często
Hipomagnezemia	Często	Nie zgłoszono
Hipoalbuminemia	Często	Niezbyt często
Zespół rozpadu guza	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne		
Bezsensowność:	Bardzo często	Niezbyt często
Zmiany stanu psychicznego ^j	Często	Często

Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Bardzo często	Niezbyt często
Neuropatia obwodowa	Często	Niezbyt często
Afazja ^k	Niezbyt często	Niezbyt często
Neurotoksyczność	Niezbyt często	Niezbyt często
Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego ^l	Niezbyt często	Nie zgłoszono
Zaburzenia serca		
Częstoskurcz	Często	Często
Zaburzenia naczyniowe		
Niedociśnienie	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Kaszel	Bardzo często	Nie zgłoszono
Duszność	Bardzo często	Niezbyt często
Śródmiąższowa choroba płuc	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Często
Nudności	Bardzo często	Niezbyt często
Ból brzucha ^m	Bardzo często	Często
Zaparcia	Bardzo często	Nie zgłoszono
Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka ⁿ	Bardzo często	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśniowo-szkieletowy	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka	Bardzo często	Często
Zmęczenie ^o	Bardzo często	Często
Obrzęk ^p	Bardzo często	Często
Badania diagnostyczne		
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	Często
Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często	Często
Podwyższona aktywność gamma-glutamylotransferazy	Często	Często
Podwyższone stężenie bilirubiny	Często	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Reakcje związane z infuzją ⁱ	Bardzo często	Często

Działania niepożądane oceniano na podstawie wersji 4.03 kryteriów Common Terminology Criteria for Adverse Events Narodowego Instytutu Raka (NCI-CTCAE) w badaniu 1333 i wersji 5.0 w badaniu 1625. CRS oceniono przy użyciu kryteriów konsensusu Amerykańskiego Towarzystwa Transplantologii i Terapii Komórkowej (ASTCT) (Lee et al., 2019).

- a Obejmuje zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 i COVID-19.
- b Obejmuje bakteryjne, grzybicze i wirusowe zapalenie płuc, w tym CMV i PJP.
- c Obejmuje zakażenia CMV, reaktywację i wiramię.
- d Obejmuje zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.
- e Obejmuje zakażenie wirusem opryszczki i wirusem półpaśca.
- f Obejmuje zakażenia bakteryjne i wirusowe.
- g Obejmuje zakażenia ogólnoustrojowe, grzybicze i grzybicze skóry.
- h Obejmuje posocznice bakteryjną, posocznice wywołaną przez pałeczkę ropy błękitnej, posocznice i wstrząs septyczny.
- i Zdarzenia CRS i IRR były zgłaszane według uznania badacza z wytycznymi opartymi na czasie wystąpienia od rozpoczęcia infuzji. Dane dotyczące tych zdarzeń są zgłaszane u pacjentów leczonych zgodnie z zalecanym schematem stopniowego zwiększania dawki (N=197).
- j Obejmuje zmiany stanu psychicznego, zaburzenia poznawcze, encefalopatię, senność, stan splątania, zaburzenia uwagi i dezorientację.
- k Obejmuje afazję i dyzartrię.
- l Ocena encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE) nie była przeprowadzana systematycznie.
- m Obejmuje rozcięcie brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w dolnej części brzucha i ból w górnej części brzucha.
- n Obejmuje zapalenie skóry, rumień, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę ze świądem i toksyczne wykwity skórne.
- o Obejmuje astenię, zmęczenie, złe samopoczucie i ospałość.
- p Obejmuje miejscowy obrzęk, uogólniony obrzęk i obrzęk płuc.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów z r/r FL leczonych zgodnie z zalecanym schematem stopniowego zwiększania dawki odsetek CRS wynosił 58%, w tym CRS stopnia 1 (47%), CRS stopnia 2 (10%) i CRS stopnia 3 (1,3%). Nawracający CRS wystąpił u 32% pacjentów z r/r FL. U pacjentów z r/r DLBCL leczonych zgodnie z zalecanym schematem stopniowego zwiększania dawki odsetek CRS wynosił 52%, w tym CRS stopnia 1 (35%), CRS stopnia 2 (16%) i CRS stopnia 3 (0,8%). Nawracający CRS wystąpił u 20% pacjentów z r/r DLBCL.

U pacjentów z r/r FL lub r/r DLBCL (łącznie) leczonych zalecanym schematem stopniowego zwiększania dawki, u 24% wystąpił CRS po dniu 1 cyklu 1 lub 2, u 29% wystąpiła CRS po dniu 8 lub 9 cyklu 1, a u 26% wystąpił CRS po dniu 15 lub 16 cyklu 1. Od cyklu 2 u 22% pacjentów wystąpił CRS. Od cyklu 3 u 4,6% pacjentów wystąpił CRS. W przypadku dalszego podawania Ordspono częstość występowania i nasilenie CRS zmniejszyły się.

Wśród pacjentów, u których wystąpił CRS, u 96% wystąpiło początkowe zdarzenie CRS podczas stopniowego podawania dawki lub przy podaniu pierwszej dawki 80 mg r/r FL lub dawki 160 mg w przypadku r/r DLBCL; u 3,7% wystąpiło pierwsze zdarzenie CRS po podaniu drugiej dawki 80 mg r/r FL lub dawki 160 mg w przypadku r/r DLBCL.

Mediana czasu do wystąpienia CRS od zakończenia infuzji we wszystkich dawkach w grupie pacjentów leczonych zgodnie z zalecanym schematem stopniowego zwiększania dawki wynosiła 19,8 godziny (zakres: od -3,4 godziny do 9 dni). Mediana czasu do wystąpienia CRS od zakończenia

infuzji w dniu 1 lub dniu 2 cyklu 1 wynosiła 6 godzin (zakres: -2,4 godziny do 4 dni), w dniu 8 lub dniu 9 cyklu 1 wynosiła 22 godziny (zakres: 3,7 godziny do 5 dni), a w dniu 15 lub dniu 16 cyklu 1 wynosiła 22 godziny (zakres: -3,4 godziny do 9 dni). Przejściowo podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (ALT lub AST $>3 \times$ GGN) występowała jednocześnie z CRS u 6,5% pacjentów z CRS. Jeden pacjent (0,5%) przerwał leczenie z powodu CRS.

99% przypadków CRS ustąpiło, a mediana czasu trwania CRS wynosiła 2 dni (zakres: 1 do 10 dni).

24% pacjentów leczonych zgodnie z zalecanym schematem stopniowego zwiększania dawki otrzymało tocilizumab, 26% otrzymało kortykosteroidy, a 13% otrzymało zarówno tocilizumab, jak i kortykosteroidy w leczeniu CRS.

Hospitalizacje z powodu CRS u pacjentów leczonych zgodnie z zalecanym schematem stopniowego zwiększania dawki wystąpiły u 14% pacjentów, a mediana czasu trwania wynosiła 2,0 dni (zakres od 1,0 do 9,0 dni).

Ciężkie zakażenia

Spśród 153 pacjentów z r/r FL, którzy otrzymywali Ordspono, ciężkie zakażenia wystąpiły u 44%, a zakażenia stopnia 3 u 27% i stopnia 4 u 2,6% pacjentów. Zakażenia, które zakończyły się zgonem w ciągu 90 dni od przyjęcia ostatniej dawki, wystąpiły u 8% (13/153) pacjentów, a z tych zakażeń 62% (8/13) było spowodowane zakażeniem COVID-19. Najczęstszymi ciężkimi zakażeniami stopnia 3 lub wyższego były COVID-19 (9%), zapalenie płuc (8%), zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (7%), zakażenie wirusem cytomegalii (3,3%), zakażenie dróg moczowych (2,6%), posocznica (2,6%) i reaktywacja zakażenia wirusem cytomegalii (2,0%).

Spśród 219 pacjentów z r/r DLBCL, którzy otrzymywali Ordspono, ciężkie zakażenia wystąpiły u 33%, a zakażenia stopnia 3 u 20% i stopnia 4 u 0,9% pacjentów. Zakażenia śmiertelne w ciągu 90 dni od przyjęcia ostatniej dawki wystąpiły u 9% (19/219) pacjentów, a spośród tych zakażeń 42% (8/19) było spowodowane zakażeniem COVID-19. Najczęstszymi ciężkimi zakażeniami stopnia 3 lub wyższego były zapalenie płuc (10%), COVID-19 (6%), zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (3,7%), posocznica (3,2%) i zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (2,7%).

Toksyczność neurologiczna

Wśród 372 pacjentów z r/r FL lub r/r DLBCL, którzy otrzymali ORDSPONO, najczęstszymi neurologicznymi działaniami toksycznymi dowolnego stopnia były bóle głowy (13%), zawroty głowy (8%), niepokój (4,3%) i stan splątania (3,5%) oraz encefalopatia (3%). Neurologiczne działania niepożądane stopnia 3 lub 4 wystąpiły u 7% pacjentów. Zdarzenie ICANS (stopień 2) zgłoszono u jednego pacjenta (0,3%).

Zespół rozpadu guza

Wśród 372 pacjentów z r/r FL lub r/r DLBCL, którzy otrzymali ORDSPONO, TLS odnotowano u 0,5% pacjentów (N=2); oba zdarzenia były stopnia 3. W przypadku tych zdarzeń TLS wystąpił w dniu 2 i dniu 7, a oba ustąpiły w ciągu 2 dni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów przyjmujących lek Ordspono zgłaszano przypadki przedawkowania w dawce ponad dwukrotnie większej niż zalecana. U niektórych z tych pacjentów wystąpiły objawy zgodne ze znanymi zagrożeniami związanymi ze stosowaniem produktu Ordspono (patrz punkt 4.8). W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciało-lek, kod ATC: L01FX34

Mechanizm działania

Odronextamab jest przeciwciałem dwuswoistym (bsAb), które wiąże się z CD20, antygenem powierzchniowym limfocytów B obecnym na prawidłowych i złośliwych limfocytach B oraz CD3, antygenem limfocytów T związanym z kompleksem receptora limfocytów T. Jednoczesne związanie obu ramion odronextamabu skutkuje utworzeniem synapsy pomiędzy limfocytym T a komórką wykazującą ekspresję CD20, co skutkuje aktywacją limfocytów T i generowaniem poliklonalnej cytotoksycznej odpowiedzi limfocytów T, co powoduje ukierunkowaną lizę komórek docelowych, w tym złośliwych limfocytów B.

Działanie farmakodynamiczne

Liczba krążących limfocytów B

Po podaniu zalecanych dawek odronextamabu mediana krążących limfocytów B zmniejszyła się do niewykrywalnych poziomów (< 1 komórka/mikrolitr) do tygodnia 4 (cykl 2, dzień 1, po podaniu pierwszej dawki 80 mg r/r FL lub dawki 160 mg dla r/r DLBCL) u pacjentów, u których w punkcie wyjściowym stwierdzono obecność limfocytów B. Utrzymano deplecję limfocytów B, podczas gdy pacjenci kontynuowali leczenie.

Stężenie cytokin

Zmierzono stężenia cytokin (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α i IFN- γ) w surowicy. Przejściowy wzrost stężenia cytokin krążących obserwowano przy dawkach 0,2 mg i wyższych. Po zastosowaniu zalecanego schematu stopniowego dawkowania odronextamabu, najwyższe zwiększenie stężenia cytokin układowych obserwowano w ciągu 24 godzin po każdej infuzji dożylniej w cyklu 1, zazwyczaj obserwowane w ciągu pierwszych dwóch tygodni. Podwyższone stężenia cytokin zazwyczaj wracały do wartości wyjściowej przed kolejną infuzją w okresie stopniowego zwiększania dawki (cykl 1). Po podaniu kolejnych dawek obserwowano ograniczone uwalnianie cytokin.

Immunogenność

W trakcie leczenia w badaniu 1625 i badaniu 1333, przeciwciała przeciwko odronextamabowi (przeciwciała przeciwelektowe, ADA) wykryto u 1,5% (6/400) pacjentów. Nie obserwowano przeciwciał neutralizujących. Nie zaobserwowano żadnych dowodów na wpływ ADA na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo, jednakże dane są nadal ograniczone.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nawracający lub oporny na leczenie chłoniak grudkowy (r/r FL)

Skuteczność Ordspono oceniano u 128 pacjentów z r/r FL (na podstawie klasyfikację WHO 2017) w wieloośrodkowym, otwartym, nierandomizowanym badaniu wielokohortowym: Badanie 1625. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem grudkowym w stadium zaawansowania 1-3a z nawrotem choroby po co najmniej 2 wcześniejszych rzutach leczenia ogólnoustrojowego obejmujących przeciwciała anti-CD20 i lek alkilujący lub opornym na takie leczenie. Do badania włączono pacjentów z odpowiednią czynnością szpiku kostnego i narządów. Z badania wykluczono pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub wcześniejszym allogenicznym przeszczepem komórek macierzystych.

Po stopniowym zwiększeniu dawkowania w cyklu 1 pacjenci byli leczeni Ordspono w dawce 80 mg co tydzień do końca cyklu 4, a następnie w dawce 160 mg co 2 tygodnie do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Pacjentom, którzy utrzymali całkowitą odpowiedź (CR) przez 9 miesięcy, zmieniono dawkę z dawki podtrzymującej 160 mg co 2 tygodnie na 160 mg co 4 tygodnie.

Wśród 128 pacjentów z r/r FL w badaniu 1625 mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: 22 do 84 lat), 38% było w wieku 65 lat lub starszych, 53% było mężczyznami, 62% było rasy białej, 27% miało pochodzenie azjatyckie, 51% miało wynik w skali oceny sprawności w Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 oraz 48% w ECOG PS 1. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres 2 do 13), 72% pacjentów miało chorobę oporną na ostatnią linię leczenia, 74% było opornych na przeciwciała anti-CD20 we wcześniejszej linii leczenia, a 42% wykazywało podwójną oporność (przeciwciała anti-CD20 i leki alkilujące) w dowolnym rzucie leczenia. Czternaście procent pacjentów otrzymało wcześniej inhibitor PI3K, 13% otrzymało wcześniej lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem, u 26% stwierdzono międzynarodowy wskaźnik prognostyczny chłoniaka grudkowego (*ang.* Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI) na poziomie 2 (pośrednim) i u 58% stwierdzono wynik FLIPI na poziomie 3 do 5 (wysokim), u 14% stwierdzono poważną chorobę, u 49% progresję choroby w ciągu 24 miesięcy (POD24) a 30% miało przeszczep komórek macierzystych (*ang.* hematopoietic stem cell transplant, HSCT).

Skuteczność ustalono na podstawie głównego punktu końcowego oceny skuteczności wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (objective response rate, ORR) i drugorzędowego punktu końcowego czasu trwania odpowiedzi (duration of response, DOR) ocenianego przez niezależną centralną komisję rewizyjną (*ang.* independent review committee, IRC) przy zastosowaniu kryteriów z Lugano z 2014 r. (patrz Tabela 8).

Tabela 8: Wyniki skuteczności u pacjentów z r/r FL w badaniu 1625

Punkty końcowe oceny skuteczności	Ordspono (N=128)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) % (n) (95% CI)	80% (103) (73, 87)
Odsetek odpowiedzi całkowitej (CR), % (n) (95% CI)	73% (94) (65, 81)
Odsetek odpowiedzi częściowej (PR), % (n) (95% CI)	7% (9) (3, 13)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)^a	N=103
Pacjenci ze zdarzeniem, % (n)	42% (43)
Mediana, miesiące (95% CI)	23 (18, NE)

Punkty końcowe oceny skuteczności	Ordspono (N=128)
Czas trwania odpowiedzi całkowitej (DOCR)^b	N=94
Pacjenci ze zdarzeniem, % (n)	38% (36)
Mediana, miesiące (95% CI)	25 (20, NE)
CI=przedział ufności; NE=niemożliwe do oszacowania. ^a DOR definiuje się jako czas od pierwszego wystąpienia udokumentowanej PR lub CR do momentu wystąpienia zdarzenia (udokumentowana progresja choroby lub zgon z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej). ^b DOCR definiuje się jako czas od pierwszego wystąpienia udokumentowanej CR do momentu wystąpienia zdarzenia (udokumentowana progresja choroby lub zgon z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).	

Pierwsza ocena odpowiedzi została przeprowadzona po 12 tygodniach. Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: 1,8 do 7,9 miesiąca), a mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi całkowitej wyniosła 2,7 miesiąca (zakres: 2,3 do 7,9 miesiąca).

Mediana okresu obserwacji w kierunku DOR wynosiła 17,6 miesiąca (95% CI: 14,8, 29 miesięcy).

Nawracający lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B (r/r DLBCL)

Skuteczność produktu leczniczego Ordspono oceniano u 187 pacjentów z r/r DLBCL (na podstawie klasyfikację WHO 2017) w dwóch wieloośrodkowych, otwartych, nierandomizowanych badaniach wielokohortowych: badaniu 1625 (n=127) i badaniu 1333 (n=60). W obu badaniach uczestniczyły osoby dorosłe chorujące na r/r DLBCL po co najmniej 2 wcześniejszych rzutach leczenia ogólnoustrojowego obejmujących przeciwciała anti-CD20 i lek alkilujący. Badanie 1333 obejmowało pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu CAR-T. Do obu badań włączono pacjentów z odpowiednią czynnością szpiku kostnego i innych narządów. Z obu badań wykluczono pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub poddanych wcześniejszemu allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych.

Po stopniowym zwiększaniu dawki w cyklu 1 pacjenci byli leczeni produktem leczniczym Ordspono podawanym w dawce 160 mg co tydzień do końca cyklu 4, a następnie w dawce 320 mg co 2 tygodnie do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Pacjenci, u których CR utrzymała się przez 9 miesięcy, dawkę podtrzymującą 320 mg co 2 tygodnie zmieniono na 320 mg co 4 tygodnie.

Badanie 1625: r/r DLBCL uprzednio nieleczeni CAR-T

Wśród 127 pacjentów z r/r DLBCL w badaniu 1625 mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres: 24 do 88 lat), 57% było w wieku 65 lat lub starszych, 60% było mężczyznami, 48% było rasy białej, 42% miało pochodzenie azjatyckie, 32% miało wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG na poziomie 0 i 68% miało wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG na poziomie 1. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres: 2 do 8). Rozpoznano DLBCL *de novo* u 76%, DLBCL wykształcił się z chłoniaka indolentnego u 19%, a transformacja Richtera wystąpiła u 6%. Spośród tych pacjentów u 87% stwierdzono oporność choroby na ostatni rzut leczenia, u 55% występowała choroba pierwotnie oporna na leczenie, u 91% pacjentów występował DLBCL nieokreślony inaczej, 9% chorowało na chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości z podwójną lub potrójną rearanżacją genową (rearanżacje MYC z BCL2 i/lub BCL6), u 56% międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (IPI) wynosił od 3 (średnio wysoki) do 5 (wysoki), u 44% pacjentów występował DLBCL z aktywowanych komórek B (ABC) / DLBCL spoza ośrodków namnażania (non-GCB), 78% pacjentów było opornych na przeciwciała anti-CD20 we wcześniejszym rzucie leczenia, 65% było podwójnie opornych (na przeciwciała anti-CD20 i leki alkilujące) w dowolnym rzucie leczenia, a 17% miało wcześniej HSCT.

Skuteczność ustalono na podstawie głównego punktu końcowego oceny skuteczności wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR) i drugorzędowego punktu końcowego czasu trwania odpowiedzi (DOR) ocenianego przez niezależną centralną komisję rewizyjną (IRC) przy zastosowaniu kryteriów z Lugano z 2014 r. (patrz Tabela 9).

Tabela 9: Wyniki skuteczności u pacjentów z r/r DLBCL w badaniu 1625

Punkty końcowe oceny skuteczności	Ordspono (N=127)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), % (n) (95% CI)	52% (66) (43, 61)
Odsetek odpowiedzi całkowitej (CR), % (n) (95% CI)	31% (40) (24, 40)
Odsetek odpowiedzi częściowej (PR), % (n) (95% CI)	20% (26) (14, 29)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)^a	N=66
Pacjenci ze zdarzeniem, % (n)	61% (40)
Mediana, miesiące (95% CI)	11 (5, 25)
Czas trwania odpowiedzi całkowitej (DOCR)^b	N=40
Pacjenci ze zdarzeniem, % (n)	50% (20)
Mediana, miesiące (95% CI)	18 (10, NE)
CI=przedział ufności; K-M=wg Kaplana-Meiera; NE=niemożliwe do oszacowania.	
^a DOR definiuje się jako czas od pierwszego wystąpienia udokumentowanej PR lub CR do momentu wystąpienia zdarzenia (udokumentowana progresja choroby lub zgon z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).	
^b DOCR definiuje się jako czas od pierwszego wystąpienia udokumentowanej CR do momentu wystąpienia zdarzenia (udokumentowana progresja choroby lub zgon z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).	

Pierwsza ocena odpowiedzi została przeprowadzona po 12 tygodniach. Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 0,8 do 6,4 miesiąca), a mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi całkowitej wyniosła 2,6 miesiąca (zakres: 1,4 do 8,1 miesiąca).

Mediana okresu obserwacji dla DOR wynosiła 30 miesięcy (95% CI: 14,7, 32,2 miesiąca).

Badanie 1333: r/r DLBCL uprzednio leczeni CAR-T

W badaniu 1333 obejmującym 60 pacjentów z nawracającym lub opornym na CAR-T DLBCL, mediana wieku wynosiła 63 lat (zakres: 27 do 82), 45% było w wieku 65 lat lub starszych, 65% było mężczyznami, 77% było rasy białej, 3,3% było rasy czarnej, 8% było pochodzenia azjatyckiego, 23% z oceną stanu sprawności w skali ECOG na poziomie 0 i 77% z oceną stanu sprawności w skali ECOG na poziomie 1. Mediana liczby ogólnoustrojowych wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres: 2 do 9), a 72% było opornych na CAR-T w terapii dowolnego rzutu.

Skuteczność ustalono na podstawie głównego punktu końcowego oceny skuteczności wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR) i drugorzędowego punktu końcowego czasu trwania odpowiedzi (DOR) ocenianego przez niezależną centralną komisję rewizyjną (IRC) przy zastosowaniu kryteriów z Lugano z 2014 r. (patrz Tabela 10).

Tabela 10: Wyniki skuteczności u pacjentów z r/r DLBCL w badaniu 1333

Punkty końcowe oceny skuteczności	Ordspono (N=60)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) % (n) (95% CI)	48% (29) (35, 62)
Całkowita odpowiedź (CR), % (n) (95% CI)	32% (19) (20, 45)
Częściowa odpowiedź (PR), % (n) (95% CI)	17% (10) (8, 29)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)^a	N=29
Pacjenci ze zdarzeniem, % (n)	38% (11)
Mediana, miesiące (95% CI)	15 (3, NE)
CI=przedział ufności; K-M=wg Kaplana-Meiera; NE=niemożliwe do oszacowania. ^a DOR definiuje się jako czas od pierwszego wystąpienia udokumentowanej PR lub CR do momentu wystąpienia zdarzenia (udokumentowana progresja choroby lub zgon z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).	

Mediana czasu trwania obserwacji w przypadku DOR wynosiła 15 miesięcy (95% CI: 4,3-16,3 miesiąca).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ordspono w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów z dojrzałych komórek B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu na podstawie procedury dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, analizy nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka (PK) odronextamabu została scharakteryzowana u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym z komórek B (*ang.* B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL) w zakresie dawek od 0,03 mg do 320 mg po infuzji dożylniej. W okresie stopniowego zwiększania dawki losy odronextamabu w organizmie zależą od stężenia i czasu. Wraz ze wzrostem dawek do ≥ 80 mg w leczeniu ciągłym, profil PK odronextamabu w stanie stacjonarnym staje się liniowy i proporcjonalny do dawki. Parametry ekspozycji przy dawkach ≥ 80 mg były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki (patrz Tabela 11). Farmakokinetyka była podobna w badanej populacji pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym typu B.

Tabela 11: Przewidywane parametry ekspozycji dla zalecanej dawki odronextamabu

	$C_{\max}$ (mg/l) ^a	C_{trough} (mg/l) ^a	AUC τ (mg*doza/l) ^{a,b}
Chłoniak grudkowy			
80 mg raz na tydzień (tydzień 12, cykl 4, dzień 15)	44,7 (18,4, 71,4)	28,8 (8,55, 47,9)	238 (88,1, 389)
160 mg co 2 tygodnie (stan stacjonarny, tygodnie 24-26)	67,9 (29,8, 105)	32,6 (6,95, 55,6)	600 (216, 954)
Chłoniak rozlany z dużych komórek B			
160 mg raz na tydzień (tydzień 12, cykl 4, dzień 15)	98,2 (49,2, 151)	66,9 (27,6, 103)	544 (254, 825)
320 mg co 2 tygodnie (stan stacjonarny, tygodnie 24-26)	147 (82,2, 223)	77,9 (35,2; 126)	1380 (672, 2090)
^a Wartości to mediana oraz 5. i 95. percentyl dla symulacji 507 uczestników z B-NHL.			
^b AUC τ dla określonego odstępu pomiędzy dawkami.			

Dystrybucja

Szacowana średnia geometryczna (CV%) objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) odronextamabu wynosi 9,34 l (CV% 48,5).

Metabolizm

Oczekuje się, że odronextamab będzie metabolizowany do małych peptydów przez szlaki kataboliczne.

Eliminacja

Za eliminację odronextamabu odpowiadają dwa równoległe procesy, liniowy, nienasyceniowy proces kataboliczny i nieliniowy, nasyceniowy szlak ukierunkowany, gdzie klirens jest wyższy dla niższych dawek.

Po podaniu ostatniej dawki 160 mg co 2 tygodnie w stanie stacjonarnym, czas do osiągnięcia dolnej granicy oznaczalności (LLOQ, 0,00313 mg/l) wynosił 19 tygodni, a czas do osiągnięcia 1% mediany $C_{\max}$ dla dawki 160 mg co 2 tygodnie wynosił 12 tygodni.

Po podaniu ostatniej dawki 320 mg co 2 tygodnie w stanie stacjonarnym, czas do osiągnięcia LLOQ (0,00313 mg/l) wynosił 24 tygodnie, a czas do osiągnięcia 1% mediany $C_{\max}$ dla dawki 320 mg co 2 tygodnie wynosił 16 tygodni.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w ekspozycji na odronextamab w zależności od wieku (22 do 89 lat; N=507), płci, rasy [biała (N=316), żółta (N=129) lub czarna (N=7)], masy ciała, upośledzenia czynności nerek lub łagodnego do umiarkowanego upośledzenia czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Populacyjna analiza farmakokinetyczna odronextamabu wykazała, że klirens kreatyniny (*ang.* creatinine clearance, CrCL) nie wpływa na farmakokinetykę odronextamabu. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w ekspozycji na odronextamab u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i z łagodnymi (N=178; CrCL ≥ 60 do <90 ml/min), umiarkowanymi (N=110; CrCL ≥ 30 do <60 ml/min) i ciężkimi (N=4; CrCL ≥ 15 do <30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w ekspozycji na odronextamab u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i łagodnymi (N=78; bilirubina całkowita $> \text{GGN}$ do $1,5 \times \text{GGN}$ lub AST $> \text{GGN}$) oraz umiarkowanymi (N=5; bilirubina całkowita $> 1,5$ do $3 \times \text{GGN}$ i dowolna wartość AST) zaburzeniami czynności wątroby. Wpływ ciężkiego (bilirubina całkowita > 3 do $10 \times \text{GGN}$ i dowolne AST) upośledzenia czynności wątroby na farmakokinetykę odronextamabu nie jest znany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości ani genotoksyczności odronextamabu.

Nie przeprowadzono żadnych ukierunkowanych badań w celu oceny potencjalnego wpływu odronextamabu na płodność. W 16-tygodniowym badaniu toksykologicznym z zastosowaniem dawki wielokrotnej u makaków krabożernych nie zaobserwowano niepożądanego wpływu na męskie lub żeńskie narządy rozrodcze ani wpływu na wyniki analizy nasienia lub regularność cykli menstruacyjnych.

Nie przeprowadzono badań toksyczności rozwojowej u zwierząt z zastosowaniem odronextamabu. Ze względu na swój mechanizm działania, odronextamab może powodować limfocytopenię B u płodu, która może być szkodliwa dla płodu i przemijający CRS, który może być stanowić przeszkodę w utrzymaniu ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
Monochlorowodorek L-histydyny jednowodny
Sacharoza
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Rozcieńczony roztwór

Stabilność chemiczna i fizyczna rozcieńczonego roztworu do infuzji produktu leczniczego Ordspono jest następująca:

- w lodówce (od 2°C do 8°C) dla wszystkich dawek przez maksymalnie 24 godziny.
- w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) przez maksymalnie 6 godzin w przypadku dawki 0,2 mg z dodatkiem albuminy (człowieka).
- w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) przez maksymalnie 12 godzin w przypadku dawek 0,5 mg lub wyższych.

Wyrzucić rozcieńczony roztwór do infuzji, jeśli czas przechowywania przekracza te ograniczenia czasowe.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle czas nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i sprawdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Koncentrat 2 mg do sporządzania roztworu do infuzji

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce z przezroczystego szkła typu I o pojemności 2 ml z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej z powłoką i aluminiowym kapslem z ciemnoniebieskim przyciskiem typu flip-off, zawierającej 2 mg odronextamabu.

Opakowanie zawierające jedną fiolkę.

Koncentrat 80 mg do sporządzania roztworu do infuzji

4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce z przezroczystego szkła typu I o pojemności 10 ml z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej z powłoką i aluminiowym kapslem z jasnozielonym przyciskiem typu flip-off, zawierającej 80 mg odronextamabu.

Opakowanie zawierające jedną fiolkę.

Koncentrat 320 mg do sporządzania roztworu do infuzji

16 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce z przezroczystego szkła typu I o pojemności 20 ml z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej z powłoką i aluminiowym kapslem z białym przyciskiem typu flip-off, zawierającej 320 mg odronextamabu.

Opakowanie zawierające jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Należy przestrzegać zasad aseptyki podczas przygotowania produktu leczniczego do stosowania. Produkt leczniczy Ordspono nie zawiera środka konserwującego i jest przeznaczony wyłącznie do podawania pojedynczej dawki. Niewykorzystaną zawartość fiolki należy wyrzucić. Nie wstrząsać.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

Przed podaniem sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Produkt leczniczy Ordspono to przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białozółtego roztwór. Wyrzucić fiolkę, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.

Przygotowanie dawki 0,2 mg

- Przygotować roztwór albuminy (człowieka) w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w worku infuzyjnym o poj. 100 ml [polichlorek winylu (PVC) lub poliolefiną (PO)] zgodnie z Tabelą 12 poniżej.
 - **Uwaga:** Albumina (człowieka) jest wymagana tylko w przypadku dawki 0,2 mg, aby zapobiec adsorpcji odronextamabu do filtra dożylnego. W przypadku stosowania albuminy (człowieka) patrz Identyfikowalność w punkcie 4.4.
- Końcowe stężenie albuminy (człowieka) powinno wynosić 0,04%.

Tabela 12: Przykłady stężenia albuminy (człowieka) i objętości wymaganych dla dawki 0,2 mg

Stężenie albuminy (człowieka) ^a	Objętość albuminy (człowieka) do dodania do 100 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, worek infuzyjny
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
^a Albumina (człowieka): stosować stężenie zależnie od miejscowej dostępności. Przykłady obejmują między innymi następujące moce: 5%, 20% lub 25%.	

- Wymieszać roztwór albuminy (człowieka) i chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań poprzez delikatne odwrócenie. Nie wstrząsać.
- Przygotować 1 fiolkę zawierającą 2 mg produktu leczniczego Ordspono.
- Pobrać 0,1 ml z fiolki z produktem leczniczym Ordspono 2 mg za pomocą strzykawki o poj. 1 ml i dodać do przygotowanego worka infuzyjnego o poj. 100 ml.
- Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwrócenie. Nie wstrząsać.

Przygotowanie dawki 0,5 mg

- Przygotować worek infuzyjny o poj. 50 ml (PVC lub PO) zawierający roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
- Przygotować 1 fiolkę zawierającą 2 mg produktu leczniczego Ordspono.
- Pobrać 0,25 ml z fiolki z produktem leczniczym Ordspono 2 mg za pomocą strzykawki 1 ml i dodać do przygotowanego worka do infuzji dożylną 50 ml.
- Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwrócenie. Nie wstrząsać.

Przygotowanie dawki 1 mg lub większej

- Przygotować worek infuzyjny o poj. 50 lub 100 ml (PVC lub PO) zawierający roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
- Pobrać wymaganą liczbę fiolek i pobrać odpowiednią objętość produktu leczniczego Ordspono.
 - Objętość dla planowanej dawki została podana w Tabeli 13.
 - Szczegółowe informacje na temat objętości modyfikacji dawki podano w Tabeli 14 (patrz punkt 4.2).
- Dodać odpowiednią objętość produktu leczniczego Ordspono do worka infuzyjnego.
- Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwrócenie. Nie wstrząsać.

Tabele podsumowujące dla rozcieńczania przed podaniem

Tabela 13: Objętość produktu leczniczego Ordspono do dodania do worka infuzyjnego (dawki standardowe)

Dawka produktu leczniczego Ordspono (mg)	Ilość produktu leczniczego Ordspono na fiolkę (mg)	Stężenie w fiole (mg/ml)	Całkowita objętość produktu leczniczego Ordspono do przygotowania dawki (ml)	Wymagana albumina (człowieka)	Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań, worek infuzyjny (PO lub PVC) objętość (ml)
0,2	2	2	0,1	Tak	100
0,5	2	2	0,25	Nie	50
2	2	2	1	Nie	50 lub 100
10	2	2	5	Nie	50 lub 100
80	80	20	4	Nie	50 lub 100
160	80	20	8	Nie	50 lub 100
320	320	20	16	Nie	50 lub 100

Tabela 14: Inne objętości produktu leczniczego Ordspono, które należy dodać do worka infuzyjnego w celu modyfikacji dawki

Dawka produktu leczniczego Ordspono (mg)	Ilość produktu leczniczego Ordspono na fiolkę (mg)	Stężenie w fiole (mg/ml)	Całkowita objętość produktu leczniczego Ordspono (ml)	Wymagana albumina (człowieka)	Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań, worek infuzyjny (PO lub PVC) objętość (ml)
1	2	2	0,5	Nie	50 lub 100
5	2	2	2,5	Nie	50 lub 100
40	80	20	2	Nie	50 lub 100

Warunki przechowywania rozcieńczonego roztworu w workach infuzyjnych, patrz punkt 6.3.

Sposób podawania

Lek Ordspono jest przeznaczony do podawania dożylnego wyłącznie po rozcieńczeniu. Ordspono należy rozcieńczać z zastosowaniem techniki aseptycznej.

- W pierwszym cyklu lek Ordspono podaje się w infuzji trwającej 4 godziny. Jeśli lek Ordspono jest tolerowany w cyklu 2, dzień 1, czas infuzji można skrócić do 1 godziny dla wszystkich kolejnych dawek.
- Leku Ordspono nie wolno podawać w postaci dożylniej infuzji lub bolusa.
- Informacje na temat premedykacji i postmedykacji znajdują się w Tabeli 1.
- W przypadku dawek, które nie są tolerowane, należy zapoznać się z Tabelami 4, 5 i 6 w celu uzyskania wskazówek dotyczących postępowania.

Po rozcieńczeniu produktu leczniczego Ordspono zgodnie z zaleceniami powyżej należy go podać w następujący sposób:

- Podłączyć przygotowany worek infuzyjny zawierający roztwór produktu leczniczego Ordspono do przewodów dożylnych zbudowanych z polichlorku winylu (PVC), polietylenu (PE) lub poliuretanu (PU). Zaleca się stosowanie filtra polieterosulfonowego (PES) o średnicy porów 0,2 mikrona lub 5 mikronów.
- Zalać produktem leczniczym Ordspono do końca przewodu dożylnego.
- Nie należy mieszać produktu leczniczego Ordspono z innymi produktami leczniczymi ani jednocześnie podawać innych produktów leczniczych za pośrednictwem tej samej linii dożylniej.
- Po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Ordspono przepłukać linię infuzyjną odpowiednim roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, aby upewnić się, że cała zawartość worka infuzyjnego została podana.

Usuwanie

Należy zminimalizować uwalnianie leków do środowiska. Produktów leczniczych nie należy wyrzucać do kanalizacji i należy unikać wyrzucania ich do odpadów domowych.

Należy ściśle przestrzegać następujących zaleceń dotyczących stosowania i usuwania strzykawek i innych ostrych przedmiotów medycznych:

- Igieł i strzykawek nigdy nie należy używać ponownie.
- Umieścić wszystkie zużyte igły i strzykawki w pojemniku na ostre odpady medyczne (pojemnik jednorazowego użytku odporny na przebicia).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA
WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Ordspono jest wprowadzony do obrotu, wszyscy pacjenci lub ich opiekunowie, którzy mają stosować produkt leczniczy Ordspono, będą mieli dostęp do karty pacjenta lub otrzymają ją, która będzie informować i wyjaśniać pacjentom ryzyko związane z zespołem uwalniania cytokin (CRS) i toksycznością neurologiczną, w tym zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS). Karta pacjenta zawiera również ważne informacje dla pracowników służby zdrowia opiekujących się pacjentem, który otrzymuje produkt leczniczy Ordspono, gdyż może on powodować CRS i toksyczność neurologiczną, w tym ICANS.

- **Karta pacjenta** powinna zawierać następujące kluczowe komunikaty:
 - Opis głównych objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i toksyczność neurologiczną, w tym ICANS
 - Przypomnienie, że pacjentów należy poinstruować, aby pozostali w pobliżu specjalistycznego ośrodka opieki zdrowotnej przez co najmniej 24 godziny po podaniu każdej dawki w ramach stopniowego zwiększania dawki leku Ordspono i po podaniu pierwszej pełnej dawki.
 - Opis sytuacji, w której należy zwrócić się o pilną pomoc do świadczeniodawcy usług medycznych lub uzyskać pomoc w nagłych wypadkach w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS lub toksyczność neurologiczną, w tym ICANS
 - Dane kontaktowe lekarza przepisującego lek

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14a(4) rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dostarczenia dalszych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania odronextamabu w nawracającym lub opornym na leczenie chłoniaku rozlanym z dużych komórek B, podmiot odpowiedzialny dostarczy wyników z badania R1979-HM-2299, randomizowanego, prowadzonego metodą otwartej próby badania fazy III oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania odronextamabu w porównaniu ze standardowym leczeniem u uczestników z nawracającym lub opornym na leczenie agresywnym chłoniakiem nieziarniczym B	Listopad 2028 r.
W celu dostarczenia dalszych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania odronextamabu w nawracającym lub opornym na leczenie chłoniaku grudkowego, podmiot odpowiedzialny dostarczy wyniki z badania R1979-ONC-22102, randomizowanego badania fazy III prowadzonego metodą otwartej próby, mającego na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania odronextamabu w skojarzeniu z lenalidomidem w porównaniu z rytuksymabem w skojarzeniu	Wrzesień 2031 r.

Opis	Termin
z lenalidomidem w leczeniu nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym.	

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ordspono, 2 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
odronextamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 2 mg odronextamabu w 1 ml w stężeniu 2 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, monochlorowodorek L-histydyny jednowodny, sacharoza, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
2 mg/1 mL

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rozcieńczeniu.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać fiolką.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1843/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ordspono, 2 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy roztwór)
odronextamab
Dożylnie po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 mg/1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ordspono, 80 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
odronextamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 80 mg odronextamabu w objętości 4 ml i w stężeniu 20 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, monochlorowodorek L-histydyny jednowodny, sacharoza, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

80 mg/4 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rozcieńczeniu.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać fiolką

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1843/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ordspono, 80 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy roztwór)
odronextamab
Dożylnie po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

80 mg/4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ordspono, 320 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
odronextamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 320 mg odronextamabu w objętości 16 ml i w stężeniu 20 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, monochlorowodorek L-histydyny jednowodny, sacharoza, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

320 mg/16 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rozcieńczeniu.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać fiolką.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1843/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ordspono, 320 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy roztwór)
odronextamab
Dożylnie po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

320 mg/16 ml

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA PRZEKŁADCE OPAKOWANIA W FORMIE PAPIEROWEJ KSIĄŻECZKI ZAPAKOWANEJ W KARTON ZEWNĘTRZNY
--

6. INNE

Przekładka opakowania

Te strony celowo pozostawiono puste.
Wydrukowana ulotka dołączona jest do opakowania.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ordspono, 2 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Ordspono, 80 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Ordspono, 320 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
odronextamab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze kartę pacjenta. Należy ją uważnie przeczytać i postępować zgodnie z zawartymi w niej instrukcjami. Kartę pacjenta należy zawsze mieć przy sobie.
- Kartę pacjenta należy zawsze okazywać lekarzowi lub pielęgniarce podczas wizyty lub w szpitalu.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ordspono i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Ordspono
3. Jak podawać lek Ordspono
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ordspono
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ordspono i w jakim celu się go stosuje

Ordspono to rodzaj przeciwciała, które jest lekiem przeciwnowotworowym. Lek Ordspono zawiera substancję czynną odronextamab.

Lek Ordspono jest stosowany u dorosłych w leczeniu następujących nowotworów krwi:

- Chłoniak grudkowy (FL)
- Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)

W FL i DLBCL rodzaj białych krwinek chroniących przed zakażeniami zwanych „limfocytami B” stają się komórkami nowotworowymi. Nieprawidłowe limfocyty B nie działają prawidłowo i rosną zbyt szybko. Te komórki rakowe wypierają prawidłowe limfocyty B ze szpiku kostnego i węzłów chłonnych.

Lek Ordspono jest podawany pacjentom, u których próbowano już co najmniej dwóch wcześniejszych metod leczenia FL lub DLBCL, a nowotwór nie odpowiedział na to leczenie (oporność) lub doszło do jego nawrotu.

Jak działa lek Ordspono

Substancja czynna zawarta w leku Ordspono, odronextamab, jest dwuswoistym przeciwciałem monoklonalnym. Jest to rodzaj białka, które wiąże się z dwoma określonymi celami w organizmie.

- Odronextamab przylacza się do substancji docelowej znajdującej się na limfocytach B, w tym nowotworowo zmienionych limfocytach B, i innego celu znajdującego się na limfocytach T, innego rodzaju białych krwinek.
- Limfocyty T to kolejny element obrony organizmu, która może zniszczyć atakujące komórki.
- Dzięki połączeniu limfocytów T i limfocytów B, jak mostem, lek Ordspono zachęca limfocyty T do zniszczenia nowotworowych komórek B.
- Pomaga to kontrolować FL i DLBCL i zapobiegać rozprzestrzenianiu się choroby.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Ordspono

Kiedy nie podawać leku Ordspono

- jeśli pacjent ma uczulenie na odronextamab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony lub nie jest pewny, powinien porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Ordspono.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem podawania leku Ordspono należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- pacjent kiedykolwiek miał problemy z sercem, płucami, wątrobą lub nerkami;
- u pacjenta wystąpiło zakażenie lub miał w przeszłości zakażenie, które trwało długi czas lub cały czas nawraca. Zakażenie należy wyleczyć przed podaniem leku Orspono;
- pacjent niedawno otrzymał szczepionkę lub ma przyjąć szczepionkę w niedalekiej przyszłości. Podczas leczenia lekiem Ordspono nie należy podawać niektórych szczepionek.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta lub pacjent nie ma co do tego pewności, powinien porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Ordspono.

Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych któregośkolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych w trakcie lub po zakończeniu leczenia lekiem Ordspono. Może być konieczne natychmiastowe zastosowanie leczenia. Najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe każdego działania niepożądanego wymieniono w punkcie 4 w części „Ciężkie działania niepożądane”.

- **Zespół uwalniania cytokin (CRS)** – schorzenie, które może wystąpić w przypadku leków stymulujących limfocyty T. CRS może zagrażać życiu.
 - Objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować gorączkę, zawroty głowy lub uczucie oszołomienia oraz trudności w oddychaniu.
 - Przed niektórymi infuzjami lub po niektórych infuzjach pacjent może otrzymać leki, które pomogą złagodzić możliwe działania niepożądane CRS.
 - Lekarz będzie monitorował skuteczność leczenia i poprosi pacjenta o pozostanie w pobliżu specjalistycznego ośrodka opieki zdrowotnej przez co najmniej 24 godziny po podaniu każdej dawki w ramach stopniowego zwiększania dawki leku Ordspono i po podaniu pierwszej pełnej dawki.
- **Zakażenia** – mogą u Pana/Pani wystąpić objawy przedmiotowe lub podmiotowe zakażenia (na przykład gorączka, dreszcze, kaszel lub ból przy oddawaniu moczu), w tym zagrażające życiu infekcje, które mogą prowadzić do śmierci.

- Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą się różnić w zależności od miejsca występowania zakażenia.
- Lekarz może przepisać inny lek w celu zapobiegania niektórym rodzajom zakażeń podczas przyjmowania leku Ordspono.
- **Wpływ na układ nerwowy** - mogą wystąpić oznaki lub objawy, które mogą obejmować dezorientację lub problemy z używaniem języka.
- **Zespół rozpadu guza** - u niektórych osób może wystąpić nietypowy poziom niektórych soli (takich jak potas i kwas moczowy) we krwi - spowodowany szybkim rozpadem komórek nowotworowych podczas leczenia.
 - Lekarz lub pielęgniarka wykonają badania krwi w celu sprawdzenia tego stanu.
 - Przed każdą infuzją leku Ordspono pacjent powinien być dobrze nawodniony i może otrzymać leki, które pomogą obniżyć wysoki poziom kwasu moczowego.
 - Środki te mogą pomóc zmniejszyć możliwe działania niepożądane zespołu rozpadu guza.
- **Zapalenie płuc (zapalenie płuc / śródmiąższowa choroba płuc)** - mogą wystąpić objawy przedmiotowe lub podmiotowe, które mogą obejmować nowy lub nasilający się kaszel, duszność

Dzieci i młodzież

Leku Ordspono nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano leku Ordspono w tej grupie wiekowej.

Lek Ordspono a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Obejmuje to leki dostępne bez recepty i leki ziołowe.

Ciąża

Ważne jest, aby poinformować lekarza przed i w trakcie leczenia, jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Nie zaleca się stosowania leku Ordspono w czasie ciąży oraz u kobiet, które mogą zajść w ciążę i nie stosują antykoncepcji. Ordspono może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Antykoncepcja

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Ordspono.

Karmienie piersią

Nie wolno karmić piersią w trakcie i przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Ordspono. Wynika to z faktu, że nie wiadomo, czy jakkolwiek ilość leku Ordspono przenika do mleka matki i może zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Ordspono ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę rowerem lub obsługę narzędzi lub maszyn. Niektóre osoby mogą odczuwać zmęczenie, zawroty głowy, oszołomienie lub dezorientację podczas przyjmowania leku Ordspono. Jeśli pacjent odczuwa jakiegokolwiek objawy, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać narzędzi lub maszyn do czasu ustąpienia objawów. Więcej informacji na temat działań niepożądanych można znaleźć w punkcie 4.

Ordspono zawiera polisorbát 80

Fiolka 2 mg odronextamabu zawiera 1 mg polisorbátu 80 w każdej fiolce 1 ml, co odpowiada 1 mg/ml.

Fiolka 80 mg odronextamabu zawiera 4 mg polisorbátu 80 w każdej fiolce 4 ml, co odpowiada 1 mg/ml.

Fiolka 320 mg odronextamabu zawiera 16 mg polisorbátu 80 w każdej fiolce 16 ml, co odpowiada 1 mg/ml.

Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak podawać lek Ordspono

Lek Ordspono jest podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu takich leków. Należy przestrzegać harmonogramu leczenia wyjaśnionego Panu/Pani przez lekarza. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Jak podawać lek Ordspono

Lek Ordspono jest podawany dożylnie w postaci kroplówki (infuzja dożylna).

- W przypadku cyklu 1, 2, 3 i 4, cykl leczenia trwa 21 dni.
- Lek Ordspono podawany jest przez 4 godziny podczas cyklu 1 i w dniu 1 cyklu 2.
- Kolejne dawki można podawać w ciągu 1 godziny, jeśli działania niepożądane nie są zbyt ciężkie.
- Po cyklu 4 pacjent będzie otrzymywał dawkę podtrzymującą co 2 tygodnie.

Leki podawane przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ordspono i po jego zakończeniu

Pacjent otrzyma inne leki przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ordspono i po jego zakończeniu w cyklu 1 i cyklu 2, w dniu 1 i 8. Leki te pomagają zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS i reakcji związanych z infuzją (IRR). Leki te mogą obejmować:

- kortykosteroidy – takie jak deksametazon;
- paracetamol;
- lek przeciwhistaminowy – taki jak difenhydramina.

Po dniu 8 cyklu 2 lekarz zdecyduje, czy należy nadal przyjmować inne leki w celu złagodzenia działań niepożądanych leku Ordspono w przyszłych cyklach.

Ile leku Ordspono jest podawane

W leczeniu chłoniaka grudkowego (FL) i chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) długość cyklu 1, 2, 3 i 4 leczenia lekiem Ordspono wynosi 21 dni.

W cyklu 1 otrzyma Pan/Pani rosnące dawki leku Ordspono w celu leczenia FL lub DLBCL w następujących dniach:

- Dzień 1: 0,2 mg
- Dzień 2: 0,5 mg
- Dzień 8: 2 mg

- Dzień 9: 2 mg
- Dzień 15: 10 mg
- Dzień 16: 10 mg

W cyklach 2, 3 i 4 pacjent otrzyma dawkę w dniach 1, 8 i 15:

- w przypadku chłoniaka grudkowego: 80 mg
- w przypadku chłoniaka rozlanego z dużych komórek B: 160 mg

Jeżeli z jakiegokolwiek powodu podanie dawki leku Ordspono zostanie opóźnione, może być konieczne wznowienie leczenia od cyklu 1.

Począwszy od jednego tygodnia po zakończeniu cyklu 4 pacjent będzie otrzymywać dawkę podtrzymującą co 2 tygodnie.

Dawki podtrzymujące są następujące:

- w przypadku chłoniaka grudkowego: 160 mg
- w przypadku chłoniaka rozlanego z dużych komórek B: 320 mg

W przypadku osiągnięcia remisji nowotworu od co najmniej 9 miesięcy lekarz może zdecydować o zmniejszeniu częstości podawania dawki z co 2 tygodnie do co 4 tygodnie.

Lekarz może kontynuować leczenie pacjenta tak długo, jak długo będzie on reagować na lek Ordspono lub dopóki działania niepożądane nie staną się zbyt ciężkie. Lekarz może opóźnić lub całkowicie przerwać leczenie lekiem Ordspono w przypadku wystąpienia określonych działań niepożądanych.

W przypadku opuszczenia wizyty

W przypadku opuszczenia wizyty należy natychmiast zgłosić się na kolejną wizytę. Aby leczenie było w pełni skuteczne, bardzo ważne jest, aby nie pomijać dawek leku.

Przerwanie podawania leku Ordspono

Nie należy przerywać leczenia lekiem Ordspono, chyba że pacjent omówił to z lekarzem. Wynika to z faktu, że przerwanie leczenia może pogorszyć stan zdrowia pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Te działania niepożądane mogą wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia lub nawet po zakończeniu leczenia.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast powiadomić lekarza w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek objawów następujących ciężkich działań niepożądanych. Może wystąpić tylko jeden lub niektóre z tych objawów.

Zespół uwalniania cytokin (bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą obejmować:

- gorączkę (38°C lub wyższą);

- zawroty głowy lub uczucie oszołomienia;
- przyspieszoną i/lub niemiarną czynność serca;
- problemy z oddychaniem;
- dreszcze lub drżenie;
- ból głowy.

Zakażenia (bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą obejmować:

- gorączkę (38°C lub wyższą);
- dreszcze lub drżenie;
- kaszel lub uczucie duszności;
- ból gardła;
- ból podczas oddawania moczu.

Bardzo częste zakażenia (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- COVID 19
- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- zakażenie wirusem cytomegalii, które może powodować poważne powikłania u osób z osłabionym układem odpornościowym
- infekcja nosa i gardła (infekcja górnych dróg oddechowych)
- zakażenie części ciała, które gromadzą i oddają mocz (zakażenie dróg moczowych)
- zakażenie wirusem opryszczki

Częste zakażenia (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10):

- infekcja dróg oddechowych
- infekcja grzybicza
- zapalenie zatok przynosowych (zapalenie zatok)
- zatrucie krwi (sepsa)
- bakterie we krwi (bakteriemia)

Wpływ na układ nerwowy (rzadko: mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 100)

Oznaki i objawy mogą obejmować:

- ból głowy
- zawroty głowy
- obniżone funkcjonowanie mózgu, takie jak problemy z myśleniem
- uczucie niepokoju
- uczucie splątania

Zespół rozpadu guza (rzadko: mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 100)

Oznaki i objawy mogą obejmować:

- osłabienie
- duszność
- uczucie dezorientacji
- nieregularne bicie serca
- skurcze mięśni

Zapalenie płuc (zapalenie płuc/śródmiażdżowa choroba płuc) (często: może wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10)

Oznaki i objawy mogą obejmować:

- duszność

- nowy lub nasilający się kaszel

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów podmiotowych lub przedmiotowych w trakcie leczenia lekiem Ordsono lub po jego zakończeniu należy natychmiast powiadomić o tym lekarza. Może być konieczne zastosowanie leczenia.

Inne działania niepożądane

Inne działania niepożądane wymieniono poniżej. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- gorączka;
- ból mięśni lub ból kości (ból mięśniowo-szkieletowy);
- uczucie zmęczenia (wyczerpanie);
- biegunka;
- wysypka;
- kaszel;
- obrzęk dłoni, kostek lub stóp (opuchlizna);
- nudności (mdłości)
- ból żołądka (ból brzucha);
- zaparcia;
- reakcje związane z infuzją (IRR);
- mniejsze uczucie głodu (zmniejszenie apetytu);
- trudności z zasypianiem lub utrzymaniem snu (bezsenność);
- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie);
- ból głowy;
- uczucie duszności w spoczynku lub przy aktywności fizycznej (duszność);
- wymioty.

Działania niepożądane wykazane w badaniach krwi

- obniżona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość), która może powodować zmęczenie lub duszność;
- niski poziom niektórych rodzajów białych krwinek (neutropenia, leukopenia, limfopenia), co może zwiększać ryzyko infekcji;
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), która może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zasinienia lub krwawienia;
- niskie stężenie potasu, sodu lub fosforanu (hipokaliemia, hiponatremia lub hipofosfatemia);
- wysoki poziom cukru we krwi (hiperglikemia);
- wysoka aktywność aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej we krwi;

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10):

- przyspieszone lub nierówne bicie serca (częstoskurcz);
- osłabienie, drętwienie i ból, zazwyczaj w dłoniach i stopach (neuropatia obwodowa);
- splątanie, dezorientacja, senność (zmiany stanu psychicznego);
- stan, który może powodować zapalenie tkanki płucnej, co może wpływać na zdolność oddychania (śródmiażdżowa choroba płuc)
- gorączka spowodowana niskim poziomem neutrofili (rodzaj białych krwinek)

Działania niepożądane wykazane w badaniach krwi

- wysoka aktywność gamma-glutamylotransferazy, enzymu występującego głównie w wątrobie.
- niski poziom magnezu (hipomagnezemia);
- niski poziom albuminy (hipoalbuminemia);
- podwyższony poziom bilirubiny, który może powodować zażółcenie skóry lub oczu oraz ciemne zabarwienie moczu.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 100):

- trudności z mówieniem (afazja);
- szybki rozpad komórek nowotworowych zwanych zespołem rozpadu guza. Może to powodować zmiany chemiczne we krwi i uszkodzenie narządów, w tym nerek, serca i wątroby;
- wpływ na układ nerwowy z objawami, które mogą obejmować uczucie splątania lub mniejszej czujności (zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego lub neurotoksyczność).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ordspono

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek Ordspono będzie przechowywany przez pracowników służby zdrowia w szpitalu lub poradni. Te informacje o przechowywaniu są przeznaczone do ich użytku.

Nieotwarta fiolka

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Rozcieńczony roztwór

Stabilność chemiczna i fizyczna rozcieńczonego roztworu do infuzji produktu leczniczego Ordspono jest następująca:

- w lodówce (2°C – 8°C) dla wszystkich dawek przez maksymalnie 24 godziny.
- w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C) przez maksymalnie 6 godzin w przypadku dawki 0,2 mg z dodatkiem albuminy (człowieka).
- w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C) przez maksymalnie 12 godzin w przypadku dawek 0,5 mg lub wyższych.

Wyrzucić rozcieńczony roztwór do infuzji, jeśli czas przechowywania przekracza te ograniczenia czasowe.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle leku nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Lekarz odpowiednio usunie wszelkie niepotrzebne leki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ordspono

- Substancją czynną leku jest odronextamab.
- Ordspono 2 mg: każda fiolka zawiera 2 mg odronextamabu (w 1 ml koncentratu) w stężeniu 2 mg/1 ml.
- Ordspono 80 mg: każda fiolka zawiera 80 mg odronextamabu (w 4 ml koncentratu) w stężeniu 20 mg/1 ml.
- Ordspono 320 mg: każda fiolka zawiera 320 mg odronextamabu (w 16 ml koncentratu) w stężeniu 20 mg/1 ml.

Pozostałe składniki to: L-histydyna, monochlorowodorek L-histydyny jednowodny, sacharoza, polisorbat 80 (E433) oraz woda do wstrzykiwań (patrz „Ordspono zawiera polisorbat 80” w punkcie 2).

Jak wygląda lek Ordspono i co zawiera opakowanie

Koncentrat Ordspono do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy roztwór) dostarczany jest w postaci przezroczystego do lekko opalizującego, bezbarwnego do białego roztworu w szklanej fiolce.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

България

Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Česká republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Latvija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

Lietuva

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Magyarország

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 06-809-93029

Malta

Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Κύπρος
Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

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

Sverige
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Należy uwzględnić procedury właściwego postępowania z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi i ich usuwania.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

Ogólne środki ostrożności

Należy przestrzegać zasad aseptyki podczas przygotowania produktu leczniczego do stosowania. Produkt leczniczy Ordspono nie zawiera środka konserwującego i jest przeznaczony wyłącznie do podawania pojedynczej dawki. Niewykorzystaną zawartość fiolki należy wyrzucić. Nie wstrząsać.

Rodzaj i zawartość opakowania

2 mg koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 2 ml z szarym chlorobutylovym korkiem z powłoką i aluminiowym wieczkiem z ciemnoniebieskim przyciskiem flip-off, zawierającej 2 mg odronextamabu.

Opakowanie z jedną fiolką.

80 mg koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 10 ml z szarym chlorobutylovym korkiem z powłoką i aluminiowym wieczkiem z jasnozielonym przyciskiem flip-off, zawierającej 80 mg odronextamabu.

Opakowanie z jedną fiolką.

320 mg koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

16 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 20 ml z szarym chlorobutylovym korkiem z powłoką i aluminiowym wieczkiem z białym przyciskiem typu flip-off, zawierającej 320 mg odronextamabu.

Opakowanie z jedną fiolką.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

Przed podaniem sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Produkt leczniczy Ordspono to przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bładożółtego roztwór. Wyrzucić fiolkę, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.

Przygotowanie dawki 0,2 mg

- Przygotować roztwór albuminy (człowieka) w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w worku infuzyjnym o poj. 100 ml [polichlorek winylu (PVC) lub poliolefiną (PO)] zgodnie z Tabelą 1 poniżej.
 - **Uwaga:** Albumina (człowieka) jest wymagana tylko w przypadku dawki 0,2 mg, aby zapobiec adsorpcji odronextamabu do filtra dożylnego. W przypadku stosowania albuminy (człowieka) patrz Identyfikowalność w punkcie 4.4.
- Końcowe stężenie albuminy (człowieka) powinno wynosić 0,04%.

Tabela 1: Przykłady stężenia albuminy (człowieka) i objętości wymaganych dla dawki 0,2 mg

Stężenie albuminy (człowieka) ^a	Objętość albuminy (człowieka) do dodania do 100 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, worek infuzyjny
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
^a Albumina (człowieka): stosować stężenie zależnie od miejscowej dostępności. Przykłady obejmują między innymi następujące moce: 5%, 20% lub 25%.	

- Wymieszać roztwór albuminy (człowieka) i chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań poprzez delikatne odwrócenie. Nie wstrząsać.
- Przygotować 1 fiolkę zawierającą 2 mg produktu leczniczego Ordspono.
- Pobrać 0,1 ml z fiolki z produktem leczniczym Ordspono 2 mg za pomocą strzykawki o poj. 1 ml i dodać do przygotowanego worka infuzyjnego o poj. 100 ml.
- Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwrócenie. Nie wstrząsać.

Przygotowanie dawki 0,5 mg

- Przygotować worek infuzyjny o poj. 50 ml (PVC lub PO) zawierający roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
- Przygotować 1 fiolkę zawierającą 2 mg produktu leczniczego Ordspono.
- Pobrać 0,25 ml z fiolki z produktem leczniczym Ordspono 2 mg za pomocą strzykawki 1 ml i dodać do przygotowanego worka do infuzji dożylniej 50 ml.
- Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwrócenie. Nie wstrząsać.

Przygotowanie dawki 1 mg lub większej

- Przygotować worek infuzyjny o poj. 50 lub 100 ml (PVC lub PO) zawierający roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

- Pobrać wymaganą liczbę fiolek i pobrać odpowiednią objętość produktu leczniczego Ordspono.
 - Objętość dla planowanej dawki została podana w Tabeli 2.
 - Szczegółowe informacje na temat objętości modyfikacji dawki podano w Tabeli 3 (patrz punkt 4.2 ChPL).
- Dodać odpowiednią objętość produktu leczniczego Ordspono do worka infuzyjnego.
- Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwrócenie. Nie wstrząsać.

Tabele podsumowujące dla rozcieńczania przed podaniem

Tabela 2: Objętość produktu leczniczego Ordspono do dodania do worka infuzyjnego (dawki standardowe)

Dawka produktu leczniczego Ordspono (mg)	Ilość produktu leczniczego Ordspono na fiolkę (mg)	Stężenie w fiole (mg/ml)	Całkowita objętość produktu leczniczego Ordspono do przygotowania dawki (ml)	Wymagana albumina (człowieka)	Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań, worek infuzyjny (PO lub PVC) objętość (ml)
0,2	2	2	0,1	Tak	100
0,5	2	2	0,25	Nie	50
2	2	2	1	Nie	50 lub 100
10	2	2	5	Nie	50 lub 100
80	80	20	4	Nie	50 lub 100
160	80	20	8	Nie	50 lub 100
320	320	20	16	Nie	50 lub 100

Tabela 3: Inne objętości produktu leczniczego Ordspono, które należy dodać do worka infuzyjnego w celu modyfikacji dawki

Dawka produktu leczniczego Ordspono (mg)	Ilość produktu leczniczego Ordspono na fiolkę (mg)	Stężenie w fiole (mg/ml)	Całkowita objętość produktu leczniczego Ordspono (ml)	Wymagana albumina (człowieka)	Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań, worek infuzyjny (PO lub PVC) objętość (ml)
1	2	2	0,5	Nie	50 lub 100
5	2	2	2,5	Nie	50 lub 100
40	80	20	2	Nie	50 lub 100

Warunki przechowywania rozcieńczonego roztworu w workach infuzyjnych, patrz Przechowywanie poniżej.

Sposób podawania

Lek Ordspono jest przeznaczony do podawania dożylnego wyłącznie po rozcieńczeniu. Ordspono należy rozcieńczać z zastosowaniem techniki aseptycznej.

- Pierwszy cykl leczenia lekiem Ordspono podaje się w infuzji trwającej 4 godziny. Jeśli lek Ordspono jest tolerowany w cyklu 2, dzień 1, czas infuzji można skrócić do 1 godziny dla wszystkich kolejnych dawek.
- Leku Ordspono nie wolno podawać w postaci dożylniej infuzji lub bolusa.

- Informacje na temat premedykacji i postmedykacji znajdują się w Tabeli 1.
- W przypadku dawek, które nie są tolerowane, należy zapoznać się z Tabelami 4, 5 i 6 w celu uzyskania wskazówek dotyczących postępowania.

Po rozcieńczeniu produktu leczniczego Ordspono zgodnie z powyższymi zaleceniami należy go podać w następujący sposób:

- Podłączyć przygotowany worek infuzyjny zawierający roztwór produktu leczniczego Ordspono do przewodów dożylnych zbudowanych z polichlorku winylu (PVC), polietylenu (PE) lub poliuretanu (PU). Zaleca się stosowanie filtra polieterosulfonowego (PES) o średnicy porów 0,2 mikrona lub 5 mikronów.
- Zalać produktem leczniczym Ordspono do końca przewodu dożylnego.
- Nie należy mieszać produktu leczniczego Ordspono z innymi produktami leczniczymi ani jednocześnie podawać innych produktów leczniczych za pośrednictwem tej samej linii dożylnej.
- Po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Ordspono przepłukać linię infuzyjną odpowiednim roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, aby upewnić się, że cała zawartość worka infuzyjnego została podana.

Przechowywanie

Nieotwarta fiolka

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywanie rozcieńczonego roztworu

Stabilność chemiczna i fizyczna rozcieńczonego roztworu do infuzji produktu leczniczego Ordspono jest następująca:

- w lodówce (2°C – 8°C) dla wszystkich dawek przez maksymalnie 24 godziny.
- w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C) przez maksymalnie 6 godzin w przypadku dawki 0,2 mg z dodatkiem albuminy (człowieka).
- w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C) przez maksymalnie 12 godzin w przypadku dawek 0,5 mg lub wyższych.

Wyrzucić rozcieńczony roztwór do infuzji, jeśli czas przechowywania przekracza te ograniczenia czasowe.

Usuwanie

Należy zminimalizować uwalnianie leków do środowiska. Produktów leczniczych nie należy wyrzucać do kanalizacji i należy unikać wyrzucania ich do odpadów domowych.

Należy ściśle przestrzegać następujących zaleceń dotyczących stosowania i usuwania strzykawek i innych ostrych przedmiotów medycznych:

- Igieł i strzykawek nigdy nie należy używać ponownie.
- Umieścić wszystkie zużyte igły i strzykawki w pojemniku na ostre odpady medyczne (pojemnik jednorazowego użytku odporny na przebicia).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.