

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ordspono 2 mg concentrado para solução para perfusão

Ordspono 80 mg concentrado para solução para perfusão

Ordspono 320 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ordspono 2 mg concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de dose única contém 2 mg de odronextamab em 1 ml a uma concentração de 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de dose única contém 80 mg de odronextamab em 4 ml a uma concentração de 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de dose única contém 320 mg de odronextamab em 16 ml a uma concentração de 20 mg/ml.

Odronextamab é um anticorpo biespecífico à base de imunoglobulina humana (Ig)G4 recombinante que se liga a CD20 e CD3. Odronextamab é produzido por tecnologia de ADN recombinante em cultura de suspensão de células de ovário de hamster chinês (CHO).

Excipiente com efeito conhecido

O frasco para injetáveis de 2 mg de odronextamab contém 1 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 1 ml, o que é equivalente a 1 mg/ml.

O frasco para injetáveis de 80 mg de odronextamab contém 4 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 4 ml, o que é equivalente a 1 mg/ml.

O frasco para injetáveis de 320 mg de odronextamab contém 16 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 16 ml, o que é equivalente a 1 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido, com um pH de 5,8 e um intervalo de osmolaridade de 276-414 mmol/kg para 2 mg/ml (2 mg), e um intervalo de 291-437 mmol/kg para 20 mg/ml (80 mg e 320 mg)

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ordspono como monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular recidivante ou refratário (LF r/r) após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.

Ordspono como monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário (LDGCB r/r) após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.

4.2 Posologia e modo de administração

Ordspono só deve ser administrado sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento de doentes com cancro e que tenha acesso a apoio médico adequado para gerir reações graves associadas à síndrome de libertação de citocinas (SLC) (ver secção 4.4). Deve estar disponível pelo menos 1 dose de tocilizumab para utilização na eventualidade de SLC antes da administração de Ordspono no Ciclo 1. Deve estar disponível o acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após a utilização da dose anterior de tocilizumab.

Posologia

Profilaxia, pré-medicações e pós-medicações para o tratamento de doentes com LF r/r ou LDGCB r/r

Ordspono deve ser administrado a doentes bem hidratados.

As pré-medicações têm de ser administradas para cada dose no Ciclo 1 e Ciclo 2, Dias 1 e 8 e pós-medicações para o Ciclo 1, Dias 3, 10 e 17, e o Ciclo 2, Dia 2 conforme descrito na Tabela 1 para reduzir o risco de síndrome de libertação de citocinas (SLC) ou reações relacionadas com a perfusão (RRP) (ver secção 4.4). As pré-medicações podem ser mantidas para além do Ciclo 2, Dia 8, até a dose ser tolerada sem que ocorram SLC ou RRP. Além disso, recomenda-se profilaxia para reduzir o risco de infeção (ver secção 4.4), síndrome de lise tumoral (SLT) e reações adversas gastrointestinais (GI) induzidas por corticosteroides.

Tabela 1: Pré-medicações e pós-medicações para doentes com LF r/r ou LDGCB r/r

Ciclo de tratamento e dia	Medicação	Dose	Administração relativa à perfusão de Ordspono
Ciclo 1: Dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16	Corticosteroide	Dexametasona 10 mg oral ou equivalente Omita nos dias 2, 9 e 16 se as perfusões forem administradas em dias consecutivos.	12 a 24 horas antes da perfusão
	Corticosteroide	Dexametasona 20 mg por via intravenosa	1 a 3 horas antes da perfusão
	Anti-histamínico	Cloridrato de difenidramina 25 mg por via oral ou anti-histamínico intravenoso ou equivalente	30 a 60 minutos antes da perfusão
	Antipirético	Paracetamol 650 mg a 1000 mg oral	30 a 60 minutos antes da perfusão
Ciclo 1: Dias 3, 10 e 17	Corticosteroide	Dexametasona 10 mg oral ou equivalente	24 horas após a perfusão

Ciclo 2: Dia 1	Corticosteroide	Dexametasona 10 mg oral ou equivalente	12 a 24 horas antes da perfusão
	Corticosteroide	Dexametasona 20 mg por via intravenosa	1 a 3 horas antes da perfusão
	Anti-histamínico	Cloridrato de difenidramina 25 mg oral ou anti-histamínico intravenoso ou equivalente	30 a 60 minutos antes da perfusão
	Antipirético	Paracetamol 650 mg a 1000 mg oral	30 a 60 minutos antes da perfusão
Ciclo 2: Dia 2	Corticosteroide	Dexametasona 10 mg oral ou equivalente	24 horas após a perfusão
Ciclo 2: Dia 8	Corticosteroide	Dexametasona 10 mg* intravenosa	1 a 3 horas antes da perfusão
	Anti-histamínico	Cloridrato de difenidramina 25 mg oral ou anti-histamínico intravenoso ou equivalente	30 a 60 minutos antes da perfusão
	Antipirético	Paracetamol 650 mg a 1000 mg oral	30 a 60 minutos antes da perfusão

*Se ocorrer SLC ou RRP com a dose do Dia 1 do Ciclo 2, administrar dexametasona 20 mg por via intravenosa para a dose seguinte até a dose seja tolerada sem que ocorra SLC ou RRP.

Dose recomendada

A dose recomendada para Ordspono é apresentada na Tabela 2. Para os Ciclos 1 a 4, um ciclo de tratamento é de 21 dias. Cada dose só deve ser administrada se a dose anterior for tolerada. Para doses que não são toleradas, consulte as Tabelas 4, 5 e 6.

Ordspono deve ser administrado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Tabela 2: Dose recomendada

		LF r/r	LDGCB r/r	
Dia de tratamento		Dose de Ordspono		Duração da perfusão
Ciclo 1 ^a (Dosagem gradual)	Dia 1	0,2 mg		Administrar Ordspono como uma perfusão de 4 horas.
	Dia 2	0,5 mg		
	Dia 8	2 mg		
	Dia 9	2 mg		
	Dia 15	10 mg		
	Dia 16	10 mg		
Ciclos 2 a 4 ^a	Dia 1	80 mg	160 mg	Administrar Ordspono como uma perfusão de 4 horas no Ciclo 2, Dia 1. Se tolerado, para todas as doses subsequentes a partir do Ciclo 2, Dia 8, o tempo de perfusão pode ser reduzido para 1 hora.
	Dia 8	80 mg	160 mg	
	Dia 15	80 mg	160 mg	
Manutenção (A cada 2 semanas)	Iniciar 1 semana após o fim do Ciclo 4	160 mg	320 mg	Administrar Ordspono como uma perfusão de 1 hora a cada duas semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Manutenção (A cada 4 semanas)	Se um doente estiver em resposta completa (RC) durante 9 meses, administrar a dose de manutenção de Ordspono a cada 4 semanas.	160 mg	320 mg	Administrar Ordspono como uma perfusão de 1 hora a cada 4 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
LF r/r = linfoma folicular recidivante ou refratário; LDGCB r/r = linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário ^a Para os Ciclos 1 a 4, um ciclo de tratamento é de 21 dias.				

Recomendações para reiniciar a terapêutica com Ordspono após um atraso de dose em doentes com LF r/r ou LDGCB r/r

A Tabela 3 fornece recomendações para reiniciar a terapêutica após um atraso de dose. Para recomendações para reiniciar a terapêutica após atrasos de dose devido a SLC, consultar a Tabela 4, ou devido a RRP ou SLT, consultar a Tabela 6.

Tabela 3: Recomendações para reiniciar a terapêutica com Ordspono após um atraso de dose

Ciclo	Dia	Última dose administrada	Tempo desde a última dose administrada	Ação para a dose seguinte
1	1	0,2 mg	Superior a 3 dias	Reinício a partir de 0,2 mg (Ciclo 1, Dia 1)
	2	0,5 mg	Menos de 2 semanas	Administrar a seguinte dose programada ^a
			2 semanas ou mais	Reinício a partir de 0,2 mg (Ciclo 1, Dia 1)
	8 e 9	2 mg	Menos de 3 semanas	Administrar a seguinte dose programada ^a
			3 a 4 semanas	Administrar 2 mg (Ciclo 1, Dia 9) e depois retomar o calendário de tratamento planeado.
			Superior a 4 semanas	Reinício a partir de 0,2 mg (Ciclo 1, Dia 1)
	15 e 16	10 mg	Menos de 3 semanas	Administrar a seguinte dose programada ^a
			3 a 5 semanas	Administrar 10 mg (Ciclo 1, Dia 16) e depois retomar o calendário de tratamento planeado.
			Superior a 5 semanas	Reinício a partir de 0,2 mg (Ciclo 1, Dia 1)
2 a 4	1, 8, 15	• LF r/r: 80 mg • LDGCB r/r: 160 mg	Menos de 7 semanas	Administrar a seguinte dose programada ^a
			7 a 10 semanas	Administrar 10 mg (Ciclo 1, Dia 16) e depois retomar o calendário de tratamento planeado.
			Superior a 10 semanas	Reinício a partir de 0,2 mg (Ciclo 1, Dia 1)
Manutenção	A cada 2 semanas		Menos de 7 semanas	Administrar a seguinte dose programada ^a

	OU A cada 4 semanas após a RC ter sido mantida durante 9 meses	• LF r/r: 160 mg • LDGCB r/r: 320 mg	7 a 10 semanas	Administrar 10 mg (Ciclo 1, Dia 16) e depois retomar o calendário de tratamento planeado.
			Superior a 10 semanas	Reinício a partir de 0,2 mg (Ciclo 1, Dia 1)

NOTA: Administrar as pré-medicações e pós-medicações de acordo com a Tabela 1.
 LF r/r = linfoma folicular recidivante ou refratário; LDGCB r/r = linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário
^a De acordo com a Tabela 2, retomar o esquema de tratamento sem saltar doses.

Gestão de reações adversas no tratamento de doentes com LF r/r ou LDGCB r/r

Síndrome de libertação de citocinas

A SLC deve ser identificada com base na apresentação clínica (ver secção 4.4). Devem ser avaliadas e tratadas outras causas de febre, hipoxia e hipotensão. Caso se suspeite de SLC, suspender o Ordspono até resolução da SLC. A SLC deve ser gerida de acordo com as recomendações da Tabela 4. Deve ser administrada terapêutica de suporte para a SLC, que pode incluir cuidados intensivos para SLC grave ou potencialmente fatal.

Se ocorrer SLC de Grau 1, 2 ou 3, devem ser administradas pré-medicações antes da dose seguinte de Ordspono e os doentes devem ser monitorizados mais frequentemente. Consultar a Tabela 1 para informação adicional sobre pré-medicações.

Tabela 4: Recomendações para a gestão da síndrome de libertação de citocinas

Grau ^a	Sintomas presentes	Ações
Grau 1	Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	• Suspender a perfusão de Ordspono. • Gerir de acordo com as diretrizes práticas atuais. Em casos de idade avançada, comorbidades, febre refratária a antipiréticos, considerar dexametasona^b e/ou tocilizumab^c. • Retomar quando os sintomas clínicos de SLC forem resolvidos.^d
Grau 2	Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ com: Hipotensão que não requer vasopressores e/ou hipóxia que requer baixo fluxo de oxigénio ^e por cânula nasal ou máscara	• Interromper a perfusão de Ordspono e administrar dexametasona^b e/ou tocilizumab^c. • Retomar quando os sintomas clínicos de SLC forem resolvidos.^d • Para a seguinte dose de Ordspono, monitorizar com mais frequência e considerar a hospitalização. • Para SLC de Grau 2 recorrente, gerir de acordo com a SLC de Grau 3.
Grau 3	Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ com: Hipotensão que requer um vasopressor (com ou sem vasopressina) e/ou hipóxia que requer oxigenação ^e de alto fluxo por cânula nasal, máscara facial, máscara sem reinalação ou máscara Venturi.	• Interromper a perfusão de Ordspono, administrar dexametasona^f e/ou tocilizumab^c e fornecer terapêutica de apoio, que pode incluir cuidados intensivos. • Quando os sintomas clínicos de SLC forem resolvidos, a dose seguinte de Ordspono deve ser

Grau ^a	Sintomas presentes	Ações
		administrada pelo menos 5 dias após a dose anterior, da seguinte forma: • Internar para a seguinte dose de Ordspono. • Para SLC que ocorra no Ciclo 1, Dia 1 ou Ciclo 1, Dia 2, as doses de 0,2 mg ou 0,5 mg de Ordspono devem ser repetidas, respetivamente. • Para SLC que ocorra no Ciclo 1, Dia 8 ou posterior, reduzir para 50% a última dose recebida. • Se nenhuma recorrência, concluir a dosagem gradual (se aplicável) e continuar a administração de acordo com a Tabela 2. • Para SLC recorrente, gerir de acordo com as orientações apresentadas nesta tabela. Se SLC for refratária a dexametasona e tocilizumab: • Considerar terapêutica anticitocinas alternativa e/ou terapêutica imunossupressora alternativa.
Grau 4	Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ com: Hipotensão que requer vários vasopressores (excluindo vasopressina) e/ou hipóxia que requer oxigénio por pressão positiva (por exemplo, CPAP, BiPAP, intubação e ventilação mecânica).	• Descontinuar permanentemente Ordspono. • Gerir SLC administrando dexametasona^f e/ou tocilizumab^c e fornecendo terapêutica de apoio, que pode incluir cuidados intensivos. Se SLC for refratária a dexametasona e tocilizumab: • Considerar terapêutica anticitocinas alternativa e/ou terapêutica imunossupressora alternativa.
^a Com base no consenso da <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> (ASTCT) para classificação de SLC (Lee et al., 2019). ^b A dexametasona deve ser administrada a 10-20 mg por dia por via intravenosa (ou equivalente). ^c Tocilizumab 8 mg/kg por via intravenosa durante 1 hora (não excedendo 800 mg por dose) conforme necessário para a gestão da SLC. ^d Se ocorrer um atraso de dose, consultar a Tabela 3 para informação sobre reiniciar o Ordspono após atrasos de dose. ^e Oxigénio de fluxo baixo definido como oxigénio administrado a < 6 l/minuto: oxigénio de fluxo elevado definido como oxigénio administrado a ≥ 6 l/minuto. ^f A dexametasona deve ser administrada a 10-20 mg por via intravenosa a cada 6 horas.		

Toxicidade neurológica

Ao primeiro sinal de toxicidade neurológica, incluindo ICANS, considerar avaliação neurológica e excluir outras causas de sintomas neurológicos. Proporcionar terapêutica de suporte, a qual pode incluir cuidados intensivos.

A Tabela 5 fornece recomendações para o tratamento da ICANS. A Tabela 6 inclui recomendações para o tratamento da toxicidade neurológica, excluindo ICANS, para além de outras reações adversas.

Tabela 5: Recomendações para a gestão de ICANS

Grau ^{a,b}	Sintomas presentes ^b	Ações:
Grau 1	Pontuação ICE^c 7-9 ou, nível de consciência deprimido: acorda espontaneamente	Suspender Ordspono até à resolução da ICANS.^d • Cuidados de suporte:

Grau ^{a,b}	Sintomas presentes ^b	Ações:
		○ Monitorizar os sintomas neurológicos. ○ Considerar a consulta de neurologia e imagiologia, conforme indicado clinicamente. ○ Considerar a profilaxia de convulsões com medicamentos anticonvulsivos não sedativos (como levetiracetam) ● Considerar a dexametasona. Em caso de SLC concomitante, tratar também com tocilizumab.^e
Grau 2	Pontuação ICE ^c 3-6 ou, nível de consciência deprimido: acorda com a voz	Suspender Ordspono até à resolução da ICANS.^d ● Cuidados de suporte de acordo com o Grau 1. ● 1 dose de dexametasona 10 mg por via intravenosa e reavaliar. Repetir a cada 6 a 12 horas, conforme necessário, até à resolução ou situação basal. Em caso de SLC concomitante, tratar também com tocilizumab.^e
Grau 3	Pontuação ICE ^c 0-2 ou, nível de consciência deprimido: acorda apenas com estímulos táteis, ou convulsões, ou: ● qualquer crise clínica, focal ou generalizada, que se resolva rapidamente, ou ● convulsões não-convulsivas no eletroencefalograma (EEG) que se resolvem com intervenção, ou pressão intracraniana (PIC) elevada: edema focal/local na neuroimagem	Descontinuar permanentemente Ordspono. ● Cuidados de suporte de acordo com o Grau 1. ● Dexametasona 10 mg por via intravenosa de 6 em 6 horas ou metilprednisolona 1 mg/kg por via intravenosa de 12 em 12 horas.^f Em caso de SLC concomitante, tratar também com tocilizumab.^e
Grau 4	Pontuação ICE ^c 0 ou, nível de consciência deprimido ou: ● o doente está inconsciente ou necessita de estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar, ou	Descontinuar permanentemente Ordspono. ● Considerar cuidados na UCI conforme indicado clinicamente, considerar ventilação mecânica para proteção das vias aéreas.

Grau^{a,b}	Sintomas presentes^b	Ações:
	• estupor ou coma, ou convulsões, ou: • convulsão prolongada com risco de vida (> 5 minutos), ou • convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem retorno à situação basal entre elas, ou achados motores: • fraqueza motora focal profunda, como hemiparesia ou paraparesia, ou aumento da pressão intracraniana (PIC)/edema cerebral, com sinais/sintomas como: • edema cerebral difuso na neuroimagem, ou • postura descerebrada ou decorticada, ou • paralisia do VI par craniano, ou • papiloedema, ou • tríade de Cushing	• Cuidados de suporte de acordo com o Grau 1. • Corticosteroides em doses elevadas.^{f, g} • Em caso de pressão intracraniana (PIC)/edema cerebral elevados, seguir as medidas de cuidados habituais para controlar a PIC; considerar consulta de neurocirurgia. Em caso de SLC concomitante, tratar também com tocilizumab.^e
^a	Grau ICANS de acordo com a classificação de consenso da ASTCT ICANS.	
^b	O grau ICANS é determinado pelo evento mais grave (pontuação ICE, nível de consciência, convulsões, achados motores, PIC elevada/edema cerebral) não atribuível a qualquer outra causa..	
^c	Se o doente estiver desperto e for capaz de efetuar a Avaliação ICE, avalie: Orientação (orientação para o ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos); Nomeação (nomear 3 objetos, p. ex., apontar para o relógio, caneta, botão = 3 pontos); Seguimento de Comandos (p. ex., “mostre-me 2 dedos” ou “feche os olhos e deite a língua de fora” = 1 ponto); Escrita (capacidade de escrever uma frase padrão = 1 ponto); e Atenção (contar de 100 para trás até dez = 1 ponto). Se o doente não estiver desperto e for incapaz de efetuar a avaliação ICE (ICANS de grau 4) = 0 pontos.	
^d	Se ocorrer um atraso de dose, consultar a Tabela 3 para informações sobre como retomar Ordspono após atrasos de dose.	
^e	Tocilizumab 8 mg/kg por via intravenosa durante 1 hora (não deve exceder 800 mg/dose).	
^f	Recomenda-se a profilaxia antifúngica em doentes a receber corticosteroides para o tratamento da SLC e/ou toxicidade neurológica, conforme indicado clinicamente.	
^g	Por exemplo, metilprednisolona 1000 mg/dia por via intravenosa durante 3 dias, seguida de uma redução rápida.	

Outras reações adversas

Tabela 6: Modificações de dose para outras reações adversas

Reação adversa	Gravidade	Modificações de dose Ordspono
Reações relacionadas com a perfusão	Grau 2	Interromper e gerir adequadamente. Retomar a uma taxa de perfusão de 50% e aumentar conforme tolerado.

Reação adversa	Gravidade	Modificações de dose Ordspono
	Grau 3	Interromper e gerir de acordo com a prática clínica padrão. Após a resolução do acontecimento, aguardar 24 horas e repetir a dose (reduzir em 50% para doses ≥ 2 mg).
	Grau 4	Descontinuar permanentemente.
Infeções	Graus 1 a 4	Interromper a administração de Ordspono em doentes com infeção ativa até à resolução da infeção. ^a Para o Grau 4, considerar a descontinuação permanente do Ordspono. ^a
Toxicidade neurológica excluindo ICANS	Grau 2 ^b e 3	Suspender Ordspono até que os sintomas de toxicidade neurológica melhorem para Grau 1 ou situação basal. Proporcionar terapêutica de suporte e considerar avaliação neurológica.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente.
Síndrome de lise tumoral	Grau 3 e 4	Suspender Ordspono e gerir de acordo com a prática clínica padrão. Após a resolução completa: - Para doses $\leq 0,5$ mg, reiniciar em 0,2 mg (Ciclo 1, Dia 1). Se não houver recorrência, continuar com o esquema posológico de acordo com a Tabela 2. - Para doses ≥ 2 mg, retomar a 50% da última dose recebida. Se não houver recorrência, continuar com o esquema posológico de acordo com a Tabela 2 sem ignorar as doses. - Para SLT recorrente, gerir de acordo com as orientações apresentadas nesta tabela Manter pelo menos 2 dias entre doses consecutivas até ao final do Ciclo 1.
Neutropenia	Contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$	Suspender o Ordspono até a contagem absoluta de neutrófilos ser de $0,5 \times 10^9/l$ ou superior. ^a
Trombocitopenia	Contagem de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/l$	Suspender o Ordspono até a contagem de plaquetas ser $50 \times 10^9/l$ ou superior. ^a
Outras reações adversas	Outra reação adversa de grau 3	Suspender Ordspono até à resolução completa, resolução para Grau 1 ou situação basal, depois continuar a dosagem. ^a
	Outra reação adversa de grau 4	Descontinuar permanentemente. Os doentes com alterações laboratoriais transitórias de Grau 4 podem retomar o tratamento ^a após a

Reação adversa	Gravidade	Modificações de dose Ordspono
		resolução para Grau 1 ou situação basal.
As reações adversas foram classificadas com base nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do National Cancer Institute (NCI CTCAE), Versão 4.03 no Estudo 1333 e Versão 5.0 no Estudo 1625.		
^a	Se ocorrer um atraso de dose, consultar a Tabela 3 para recomendações sobre reiniciar Ordspono após atrasos de dose.	
^b	O tipo de toxicidade neurológica deve ser tido em consideração antes de se decidir a suspensão de Ordspono.	

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado nenhum ajuste posológico em doentes idosos (ver secção 5.2).

Insuficiência renal

Não é recomendado nenhum ajuste posológico para doentes com insuficiência renal (ver secção 5.2).

Insuficiência hepática

Não é recomendado nenhum ajuste posológico para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Ordspono não foi estudado em doentes com insuficiência hepática grave (bilirrubina total > 3 a 10 x LSN e qualquer AST). Não podem ser feitas recomendações posológicas para doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ordspono em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ordspono destina-se apenas a utilização intravenosa após diluição.

- O primeiro Ciclo de Ordspono é administrado como uma perfusão de 4 horas. Se Ordspono for tolerado no Ciclo 2, Dia 1, o tempo de perfusão pode ser reduzido para 1 hora em todas as doses subsequentes. Consultar a Tabela 2.
- Ordspono deve ser administrado através de perfusão intravenosa utilizando uma linha de perfusão dedicada.
- Ordspono não deve ser administrado sob a forma de injeção intravenosa rápida ou bólus.
- Ver Tabela 1 para pré-medicações e pós-medicações.
- Para as doses que não são toleradas, consulte as Tabelas 4, 5 e 6 para obter orientações de gestão.

Ordspono tem de ser diluído utilizando técnica assética.

Para instruções acerca da diluição de Ordspono antes da administração, ver secção 6.6. Os materiais compatíveis para a tubagem são também descritos na secção 6.6. Recomenda-se a utilização de um filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 micrones ou 5 micrones.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara. Se for utilizada uma solução de albumina (humana) nos casos sugeridos na secção 6.6, o nome e o número de lote devem ser registados de forma clara para garantir a rastreabilidade total.

Síndrome de libertação de citocinas (SLC) e reações relacionadas com a perfusão (RRP)

O Ordspono pode causar síndrome de libertação de citocinas (SLC), que pode ser grave ou representar risco de vida (ver secção 4.8).

Os sinais e sintomas clínicos da SLC incluem, mas não se limitam a, febre, hipotensão, hipóxia, taquicardia, arrepios, dispneia e dor de cabeça. Os eventos de SLC ocorreram predominantemente no Ciclo 1. Foi observada uma elevação transitória das enzimas hepáticas em doentes com SLC. Consultar as secções 4.2 e 4.8 para monitorização de SLC e orientações de gestão.

Deve ser iniciada terapêutica de acordo com o esquema de dosagem gradual, devem ser administradas pré-medicações para reduzir o risco de SLC e os doentes devem ser monitorizados em conformidade para potenciais SLC após Ordspono. O esquema de dosagem gradual e pré-medicações foram estabelecidos para mitigar o risco de SLC e devem ser seguidos (ver secção 4.2).

Monitorização e gestão de SLC

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de SLC durante e após a administração de Ordspono para tratamento imediato e devem permanecer nas proximidades de uma unidade de cuidados de saúde qualificada durante, pelo menos, 24 horas após a administração de cada dose no regime de dosagem gradual de Ordspono e após a primeira dose completa. Ao primeiro sinal de SLC, os doentes devem ser imediatamente avaliados para hospitalização, geridos de acordo com as orientações fornecidas na Tabela 4 e deve ser administrado cuidados de apoio; suspender ou descontinuar permanentemente Ordspono com base na gravidade. Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata caso ocorram sinais ou sintomas de SLC em qualquer altura.

Os doentes que apresentarem SLC (ou outras reações adversas que afetem a consciência) devem ser avaliados e aconselhados a não conduzir e a não utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas até à sua resolução (ver secção 4.7).

Algumas manifestações de reações relacionadas com a perfusão (RRP) podem ser clinicamente indistinguíveis das manifestações de SLC. Em caso de RRP, suspender, abrandar a velocidade de perfusão ou descontinuar permanentemente Ordspono com base na gravidade da reação (ver secção 4.2).

Infeções graves

Ordspono pode causar infeções graves ou fatais (ver secção 4.8).

Monitorização e gestão de infeções graves

Os doentes devem ser monitorizados antes e durante o tratamento com Ordspono quanto ao surgimento de possíveis infeções bacterianas ou fúngicas, e infeções virais novas ou reativadas, e tratados adequadamente. Ordspono não deve ser administrado na presença de infeção ativa. Deve ter-se cuidado ao considerar a utilização de Ordspono em doentes com historial de infeções crónicas ou recorrentes. Administrar antimicrobianos profiláticos, conforme apropriado.

É recomendado tratamento profilático para a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) para todos os doentes. É recomendado tratamento profilático para doentes com historial de infeções por vírus do herpes e infeções por citomegalovírus (CMV). É recomendado tratamento antiviral para doentes com antígeno de superfície da hepatite B positivo, anticorpo do núcleo da hepatite B e/ou carga viral mensurável. Deve ser considerada imunoglobulina intravenosa (IVIG) de acordo com as diretrizes.

Foi notificada neutropenia febril durante o tratamento com Ordspono. Em caso de neutropenia febril, os doentes devem ser avaliados quanto a infecções e tratados com antibióticos, fluidos e outros cuidados de suporte, de acordo com as diretrizes locais.

Suspender Ordspono ou considerar a descontinuação permanente de Ordspono com base na gravidade (ver secção 4.2).

Toxicidade neurológica

Após o tratamento com Ordspono, ocorreram toxicidades neurológicas, como síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras do sistema imunitário (ICANS), afasia e encefalopatia, as quais podem ser graves.

Monitorização e gestão de toxicidades neurológicas

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de toxicidade neurológica, avaliados e receber cuidados de suporte; suspender ou descontinuar permanentemente Ordspono com base na gravidade (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica caso surjam sinais ou sintomas de toxicidade neurológica.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Foi notificada SLT em doentes a receber odronextamab (ver secção 4.8). Os doentes com elevada carga tumoral, tumores rapidamente proliferativos ou insuficiência renal têm um maior risco de síndrome de lise tumoral. Os doentes com maior risco de SLT devem estar adequadamente hidratados e receber anti-hiperuricémicos (por exemplo, alopurinol ou rasburicase) profiláticos antes da administração de odronextamab.

Monitorização e gestão de SLT

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de SLT, incluindo química sanguínea, e quaisquer alterações devem ser geridas prontamente.

Pneumonite/Doença pulmonar intersticial (DPI)

Foi notificada pneumonite/DPI, que pode ser fatal ou representar um risco de vida, em doentes a receber odronextamab e deve ser tida em conta em caso de sintomas respiratórios sem qualquer agente patogénico causador.

Cartão de doente

O Cartão de Doente descreve os sinais e sintomas comuns de SLC e toxicidade neurológica, incluindo ICANS, e fornece instruções sobre quando um doente deve procurar assistência médica imediata. O prescritor deve falar com o doente sobre os riscos da terapêutica com Ordspono. Os doentes devem receber o Cartão de Doente, receber a indicação de que devem andar sempre com ele e mostrá-lo a todos os seus prestadores de cuidados de saúde.

Imunização

Não devem ser administradas vacinas vivas e/ou vivas atenuadas concomitantemente com Ordspono. Não foram realizados estudos em doentes que receberam recentemente vacinas vivas.

Excipientes

Este medicamento contém polissorbato 80, que pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. O início do tratamento com Ordspono provoca um aumento transitório de citocinas que podem suprimir as atividades das enzimas CYP450. O risco mais elevado ocorre durante o Ciclo 1 em doentes que estão a receber concomitantemente substratos do CYP450, particularmente aqueles com um índice terapêutico estreito (por exemplo, varfarina, ciclosporina ou teofilina). No início da terapêutica com Ordspono em doentes tratados com substratos do CYP450 com um índice terapêutico estreito, deve ser considerada a monitorização terapêutica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Ordspono e pelo menos 6 meses após a última dose.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Ordspono em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva ou de desenvolvimento em animais com odronextamab. Sabe-se que a imunoglobulina humana G (IgG) atravessa a placenta; por conseguinte, o odronextamab tem o potencial de ser transferido da mãe para o feto em desenvolvimento. Com base no seu mecanismo de ação, o odronextamab pode causar danos fetais, incluindo linfocitopenia das células B, quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.1). Ordspono não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Não existe informação sobre a presença de odronextamab no leite humano, os efeitos no lactente amamentado ou os efeitos na produção de leite. Sabe-se que a IgG humana pode ser segregada no leite humano. As mulheres devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com Ordspono e durante pelo menos 6 meses após a última dose, devido ao risco potencial de reações adversas graves na criança amamentada.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em humanos sobre o efeito de odronextamab na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos ou parâmetros de fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ordspono sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes que apresentarem SLC (ou outras reações adversas que afetem a consciência) devem ser avaliados e aconselhados a não conduzir e a não utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas até à sua resolução.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram síndrome de libertação de citocinas (54%), neutropenia (41%), pirexia (39%), anemia (38%), trombocitopenia (27%), diarreia (24%) e COVID-19 (22%).

As reações adversas graves mais frequentes (Grau ≥ 3 do NCI CTCAE) foram neutropenia (34%), anemia (19%), trombocitopenia (13%), linfopenia (12%), pneumonia (10%), leucopenia (9%), COVID-19 (8%), hipocaliemia (6%) e hiperglicemia (5%).

As reações adversas graves mais frequentes foram síndrome de libertação de citocinas (14%), pneumonia (9%), COVID-19 (9%) e pirexia (6%).

A frequência de interrupção da perfusão de Ordspono devido a uma reação adversa foi de 16%. A frequência de descontinuação do tratamento devido a reações adversas foi de 14%. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação foram COVID-19 (2,4%), pneumonia (1,3%) e encefalopatia (0,8%).

Tabela de reações adversas

Salvo indicação em contrário, as frequências de reações adversas baseiam-se em frequências de acontecimentos adversos por todas as causas, identificadas numa população agrupada de 372 doentes que receberam odronextamab como um agente único em dois estudos multicêntricos, em regime aberto (Estudo 1333 e Estudo 1625), incluindo 153 doentes com LF r/r e 219 doentes com LDGCB r/r. A exposição mediana ao odronextamab foi de 20,4 semanas (intervalo: 0,4 a 195,7 semanas) (ver secção 5.1).

Foram utilizados dois regimes graduais diferentes durante o desenvolvimento. O regime gradual foi modificado para mitigar o risco de SLC após a inclusão de 175 doentes (74 com LF r/r e 101 com LDGCB r/r). Os dados para SLC e RRP são relatados em 197 doentes (79 com LF r/r e 118 com LDGCB r/r) que receberam o regime de dosagem gradual recomendado.

As reações adversas estão listadas abaixo na Tabela 7 por classe de sistemas de órgãos (CSO) MedDRA e categorias de frequência. As categorias de frequência são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência por classe de sistemas de órgãos e termo preferido.

Tabela 7: Reações adversas em doentes tratados com Ordspono

Classe de sistemas de órgãos termo preferido	Todos os graus	Graus 3 ou 4
Infeções e infestações		
Infeção por COVID-19 ^a	Muito frequente	Frequente
Pneumonia ^b	Muito frequente	Muito frequente
Infeção por citomegalovírus ^c	Muito frequente	Frequente
Infeção do trato respiratório superior ^d	Muito frequente	Pouco frequente
Infeção do trato urinário	Muito frequente	Frequente
Infeção pelo vírus herpes ^e	Muito frequente	Frequente
Infeção do trato respiratório ^f	Frequente	Frequente
Infeção fúngica ^g	Frequente	Pouco frequente
Sinusite	Frequente	Pouco frequente
Sépsis ^h	Frequente	Frequente
Bacteremia	Frequente	Frequente
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Anemia	Muito frequente	Muito frequente
Neutropenia	Muito frequente	Muito frequente
Trombocitopenia	Muito frequente	Muito frequente
Leucopenia	Muito frequente	Frequente

Linfopenia	Muito frequente	Muito frequente
Neutropenia febril	Frequente	Frequente
Doenças do sistema imunitário		
Síndrome de libertação de citocinas ⁱ	Muito frequente	Frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Hipocalcemia	Muito frequente	Frequente
Diminuição do apetite	Muito frequente	Pouco frequente
Hiperglicemia	Muito frequente	Frequente
Hiponatremia	Muito frequente	Frequente
Hipofosfatemia	Muito frequente	Frequente
Hipomagnesemia	Frequente	Não notificado
Hipoalbuminemia	Frequente	Pouco frequente
Síndrome de lise tumoral	Pouco frequente	Pouco frequente
Perturbações do foro psiquiátrico		
Insónias	Muito frequente	Pouco frequente
Alterações do estado mental ^j	Frequente	Frequente
Doenças do sistema nervoso		
Dor de cabeça	Muito frequente	Pouco frequente
Neuropatia periférica	Frequente	Pouco frequente
Afasia ^k	Pouco frequente	Pouco frequente
Neurotoxicidade	Pouco frequente	Pouco frequente
Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras do sistema imunitário ^l	Pouco frequente	Não notificado
Cardiopatias		
Taquicardia	Frequente	Frequente
Vasculopatias		
Hipotensão	Muito frequente	Frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Tosse	Muito frequente	Não notificado
Dispneia	Muito frequente	Pouco frequente
Doença pulmonar intersticial	Frequente	Frequente
Doenças gastrointestinais		
Diarreia	Muito frequente	Frequente
Náuseas	Muito frequente	Pouco frequente
Dor abdominal ^m	Muito frequente	Frequente
Prisão de ventre	Muito frequente	Não notificado
Vómitos	Muito frequente	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção cutânea ⁿ	Muito frequente	Frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		

Dor musculoesquelética	Muito frequente	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Pirexia	Muito frequente	Frequente
Fadiga ^o	Muito frequente	Frequente
Edema ^p	Muito frequente	Frequente
Exames complementares de diagnóstico		
Aumento da alanina aminotransferase	Muito frequente	Frequente
Aumento da aspartato aminotransferase	Muito frequente	Frequente
Aumento da gama-glutamilttransferase	Frequente	Frequente
Bilirrubinemia aumentada	Frequente	Frequente
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		
Reações relacionadas com a perfusão ⁱ	Muito frequente	Frequente
As reações adversas foram classificadas com base nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do National Cancer Institute (NCI-CTCAE) Versão 4.03 no estudo 1333 e Versão 5.0 no estudo 1625. A SLC foi classificada utilizando os critérios de consenso da American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee et al., 2019). ^a Inclui pneumonia por COVID-19 e COVID-19. ^b Inclui pneumonia bacteriana, fúngica e viral, incluindo CMV e PJP. ^c Inclui infeções por CMV, reativação e viremia. ^d Inclui nasofaringite, infeção do trato respiratório superior e infeção viral do trato respiratório superior. ^e Inclui infeção pelo vírus do herpes e herpes zoster. ^f Inclui infeções bacterianas e virais. ^g Inclui infeções fúngicas sistémicas, mucosas e cutâneas. ^h Inclui sépsis bacteriana, sépsis pseudomonal, sépsis e choque séptico. ⁱ Os eventos SLC e RRP foram notificados de acordo com o critério do investigador, com orientação baseada no tempo de ocorrência a partir do início da perfusão. Os dados relativos a estes acontecimentos são comunicados em doentes tratados com o regime posológico de dose gradual recomendado (N=197). ^j Inclui alterações do estado mental, distúrbio cognitivo, encefalopatia, sonolência, estado confusional, perturbação da atenção e desorientação. ^k Inclui afasia e disartria. ^l A classificação de encefalopatia associada a células efetoras do sistema imunitário (ICE) não foi realizada sistematicamente. ^m Inclui distensão abdominal, desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior e dor abdominal superior. ⁿ Inclui dermatite, eritema, erupção maculopapular, erupção pruriginosa e erupção tóxica na pele. ^o Inclui astenia, fadiga, mal-estar e letargia. ^p Inclui edema localizado, edema generalizado e edema pulmonar.		

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

Em doentes com LF r/r tratados com o regime de dosagem gradual recomendado, a taxa de SLC foi de 58%, incluindo SLC de Grau 1 (47%), SLC de Grau 2 (10%) e SLC de Grau 3 (1,3%). Ocorreu SLC recorrente em 32% dos doentes com LF r/r. Em doentes com LDGCB r/r tratados com o regime de dosagem gradual recomendado, a taxa de SLC foi de 52%, incluindo SLC de Grau 1 (35%), SLC de

Grau 2 (16%) e SLC de Grau 3 (0,8%). A SLC recorrente ocorreu em 20% dos doentes com LDGCB r/r.

Em doentes com LF r/r ou LDGCB r/r (combinado) tratados com o regime de dose de dosagem gradual recomendado, 24% apresentaram SLC após o Ciclo 1, Dia 1 ou 2, 29% apresentaram SLC após o Ciclo 1, Dia 8 ou 9 e 26% apresentaram SLC após o Ciclo 1, Dia 15 ou 16. A partir do Ciclo 2, 22% dos doentes apresentaram SLC. A partir do Ciclo 3, 4,6% dos doentes apresentaram SLC. Com a continuação da dosagem de Ordspono, a incidência e gravidade da SLC diminuiram.

Dos doentes que apresentaram SLC, 96% tiveram um evento de SLC inicial durante a dosagem gradual ou com a primeira dose de 80 mg para LF r/r ou dose de 160 mg para LDGCB r/r; 3,7% tiveram o seu primeiro acontecimento de SLC após a sua segunda dose de 80 mg para LF r/r ou dose de 160 mg para LDGCB r/r.

O tempo mediano até ao início da SLC desde o fim da perfusão em todas as doses no grupo combinado de doentes tratados com o regime de dosagem gradual recomendado foi de 19,8 horas (intervalo: -3,4 horas a 9 dias). O tempo mediano para o início da SLC a partir do fim da perfusão no Ciclo 1, Dia 1 ou Dia 2 foi de 6 horas (intervalo: -2,4 horas a 4 dias), Ciclo 1, Dia 8 ou Dia 9 foi de 22 horas (intervalo: 3,7 horas a 5 dias) e Ciclo 1, Dia 15 ou Dia 16 foi de 22 horas (intervalo: -3,4 horas a 9 dias). A elevação transitória das enzimas hepáticas (ALT ou AST > 3 x LSN) foi concomitante com a SLC em 6,5% dos doentes com SLC. Um doente (0,5%) descontinuou devido a SLC.

99% dos acontecimentos de SLC foram resolvidos e a duração mediana de SLC foi de 2 dias (intervalo: 1 a 10 dias).

24% dos doentes tratados com o regime de dosagem gradual recomendado receberam tocilizumab, 26% receberam corticosteroides e 13% receberam tocilizumab e corticosteroides para tratar a SLC.

As hospitalizações devido a SLC em doentes tratados com o regime posológico gradual recomendado ocorreram em 14% dos doentes, e a duração mediana foi de 2,0 dias (intervalo de 1,0 a 9,0 dias).

Infeções graves

Entre os 153 doentes com LF r/r que receberam Ordspono, ocorreram infeções graves em 44%, com infeções de Grau 3 em 27% e infeções de Grau 4 em 2,6% dos doentes. Registaram-se infeções fatais nos 90 dias após a última dose em 8% (13/153) dos doentes e, destas infeções, 62% (8/13) deveram-se à infeção por COVID-19. As infeções graves mais frequentes de Grau 3 ou superior foram COVID-19 (9%), pneumonia (8%), pneumonia COVID-19 (7%), infeção por citomegalovírus (3,3%), infeção do trato urinário (2,6%), sépsis (2,6%) e reativação da infeção por citomegalovírus (2,0%).

Dos 219 doentes com LDGCB r/r que receberam Ordspono, ocorreram infeções graves em 33%, com infeções de Grau 3 em 20% e infeções de Grau 4 em 0,9% dos doentes. Registaram-se infeções fatais nos 90 dias após a última dose em 9% (19/219) dos doentes e, destas infeções, 42% (8/19) deveram-se à infeção por COVID-19. As infeções graves mais frequentes de Grau 3 ou superior foram pneumonia (10%), COVID-19 (6%), pneumonia *Pneumocystis jirovecii* (3,7%), sépsis (3,2%) e pneumonia COVID-19 (2,7%).

Toxicidade neurológica

Entre 372 doentes com LF r/r ou LDGCB r/r que receberam ORDSPONO, as toxicidades neurológicas mais frequentes de qualquer grau foram cefaleia (13%), tonturas (8%), ansiedade (4,3%) e estado confusional (3,5%), e encefalopatia (3%). Ocorreram reações adversas neurológicas de Grau 3 ou 4 em 7% dos doentes. Foi notificado um acontecimento de ICANS (Grau 2) num doente (0,3%).

Síndrome de lise tumoral

Entre 372 doentes com LF r/r ou LDGCB r/r que receberam ORDSPONO, foi notificada SLT em 0,5% dos doentes (N=2); ambos os acontecimentos foram de Grau 3. Para estes acontecimentos, a SLT teve início no Dia 2 e no Dia 7, e ambos foram resolvidos no prazo de 2 dias.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em doentes a receber Ordspono foi notificada sobredosagem, numa dose duas vezes superior à dose recomendada. Alguns destes doentes apresentaram sintomas consistentes com os riscos conhecidos do Ordspono (ver secção 4.8). Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas, e deve ser instituído tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos; outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, Código ATC: L01FX34

Mecanismo de ação

Odronextamab é um anticorpo humano biespecífico (bsAb) baseado em IgG4 que se liga a CD20, um antígeno de superfície das células B presente nas células B normais e malignas, e ao CD3, um antígeno de células T associado ao complexo do recetor de células T. O envolvimento simultâneo de ambos os braços de odronextamab resulta na formação de uma sinapse entre a célula T e a célula que expressa CD20, resultando na ativação das células T e na geração de uma resposta policlonal de células T citotóxicas, o que resulta na lise redirecionada das células-alvo, incluindo células B malignas.

Efeitos farmacodinâmicos

Contagem de células B circulantes

Após a administração das doses recomendadas de odronextamab, a mediana das células B circulantes diminuiu para níveis indetectáveis (< 1 células/microlitro) à Semana 4 (Ciclo 2, Dia 1, após a primeira dose de 80 mg para LF r/r ou dose de 160 mg para LDGCB r/r) administrada em doentes que tinham células B detetáveis na situação basal. A depleção de células B foi mantida enquanto os doentes permaneceram em tratamento.

Concentração de citocinas

Foram medidas as concentrações de citocinas (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ) no soro. Foi observada elevação transitória das citocinas circulantes a níveis de dose de 0,2 mg e superiores. Após a administração do regime posológico de dose gradual recomendado de odronextamab, foi observada a elevação mais elevada das concentrações de citocina sistémica no prazo de 24 horas após cada perfusão intravenosa no Ciclo 1, tipicamente observada nas primeiras duas semanas. As concentrações elevadas de citocinas regressaram geralmente à situação basal antes da perfusão seguinte durante o

período de dosagem gradual (Ciclo 1). Foi observada libertação limitada de citocinas após doses subsequentes.

Imunogenicidade

Durante o tratamento no Estudo 1625 e no Estudo 1333, foram detetados anticorpos anti-odronextamab (AAM) em 1,5% (6/400) dos doentes. Não foram observados anticorpos neutralizantes. Não foram observadas provas do impacto dos AAM na farmacocinética ou na segurança, no entanto, os dados são ainda limitados.

Eficácia e segurança clínicas

Linfoma folicular recidivante ou refratário (LF r/r)

A eficácia de Ordspono foi avaliada em 128 doentes com LF r/r (com base na Classificação da OMS de 2017) num estudo aberto, multicêntrico, não aleatorizado, multicoorte: Estudo 1625. O ensaio incluiu doentes adultos com linfoma folicular de Grau 1-3a histologicamente confirmado, cuja doença recidivou ou se tornou refratária após pelo menos 2 linhas anteriores de terapêutica sistémica, incluindo um anticorpo anti-CD20 e um agente alquilante. Este estudo incluiu doentes com medula óssea e função dos órgãos adequadas. O estudo excluiu doentes com envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ou transplante alogénico prévio de células estaminais.

Após a administração gradual no Ciclo 1, os doentes foram tratados com Ordspono 80 mg semanalmente até ao final do Ciclo 4, seguido de 160 mg a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes que mantiveram a resposta completa (RC) durante 9 meses passaram da dose de manutenção de 160 mg a cada 2 semanas para 160 mg a cada 4 semanas.

Entre os 128 doentes com LF r/r no Estudo 1625, a idade mediana foi de 61 anos (intervalo: 22 a 84), 38% tinham 65 anos ou mais, 53% eram do sexo masculino, 62% eram caucasianos, 27% eram asiáticos, 51% com estado de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 e 48% com ECOG PS 1. O número mediano de terapêuticas anteriores foi de 3 (intervalo 2 a 13), 72% dos doentes tinham doença refratária à última linha de terapêutica, 74% foram refratários a um anticorpo anti-CD20 numa linha de terapêutica anterior e 42% foram refratários duplos (a anticorpos anti-CD20 e agentes alquilantes) em qualquer linha de terapêutica. Catorze por cento dos doentes tinham recebido um inibidor PI3K anterior, 13% tinham recebido previamente lenalidomida em combinação com rituximab, 26% tinham um índice de prognóstico internacional para linfoma folicular (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI) de 2 (intermédio) e 58% tinham um índice de FLIPI de 3 a 5 (elevado), 14% tinham doença volumosa, 49% tinham progressão da doença no período de 24 meses (POD24), e 30% tinham transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) prévio.

A eficácia foi estabelecida com base no parâmetro de avaliação primário de eficácia da taxa de resposta objetiva (TRO) e no parâmetro de avaliação secundário de duração da resposta (DdR), conforme avaliado por uma comissão central de análise independente (IRC) utilizando os critérios de Lugano de 2014 (ver Tabela 8).

Tabela 8: Resultados de eficácia em doentes com LF r/r no Estudo 1625

Parâmetros de avaliação de eficácia	Ordspono (N=128)
% da taxa de resposta objetiva (TRO), (n) (IC de 95%)	80% (103) (73, 87)
Taxa de resposta completa (RC), % (n) (IC de 95%)	73% (94) (65, 81)
Taxa de resposta parcial (RP), % (n) (IC de 95%)	7% (9) (3,3, 13)
Duração da resposta (DdR)^a	N=103

Parâmetros de avaliação de eficácia	Ordspono (N=128)
Doentes com acontecimento, % (n)	42% (43)
Mediana, meses (IC de 95%)	23 (18, NE)
Duração da resposta completa (DdRC)^b	N=94
Doentes com acontecimento, % (n)	38% (36)
Mediana, meses (IC de 95%)	25 (20, NE)
IC=intervalo de confiança; NE=não estimável. ^a A DdR é definida como o tempo desde a ocorrência inicial de uma RP ou RC documentada até o doente sofrer um acontecimento (progressão da doença documentada ou morte devido a qualquer causa, o que ocorrer primeiro). ^b A DdRC é definida como o tempo desde a ocorrência inicial de uma RC documentada até o doente sofrer um acontecimento (progressão da doença documentada ou morte devido a qualquer causa, o que ocorrer primeiro).	

A primeira avaliação da resposta ocorreu às 12 semanas. O tempo mediano até à primeira resposta foi de 2,7 meses (intervalo: 1,8 a 7,9 meses) e o tempo mediano até à primeira resposta completa foi de 2,7 meses (intervalo: 2,3 a 7,9 meses).

O seguimento mediano para DdR foi de 17,6 meses (IC de 95%: 14,8, 29 meses).

Linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário (LDGCB r/r)

A eficácia de Ordspono foi avaliada em 187 doentes com LDGCB r/r (com base na Classificação da OMS de 2017) em dois estudos abertos, multicêntricos, não aleatorizados, multicoorte: Estudo 1625 (n=127) e Estudo 1333 (n=60). Ambos os ensaios incluíram doentes adultos com LDGCB r/r após pelo menos 2 linhas anteriores de terapêutica sistémica, incluindo um anticorpo anti-CD20 e um agente alquilante. O estudo 1333 incluiu doentes que progrediram após a terapêutica CAR-T. Ambos os estudos incluíram doentes com medula óssea e função dos órgãos adequadas. Ambos os estudos excluíram doentes com envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ou transplante alogénico prévio de células estaminais.

Após a administração gradual no Ciclo 1, os doentes foram tratados com Ordspono 160 mg semanalmente até ao final do Ciclo 4, seguido de 320 mg a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes que mantiveram a RC durante 9 meses passaram de 320 mg a cada 2 semanas para 320 mg a cada 4 semanas.

Estudo 1625: LDGCB r/r sem terapêutica CAR-T anterior

Entre os 127 doentes com LDGCB r/r no Estudo 1625, a idade mediana foi de 67 anos (intervalo: 24 a 88), 57% tinham 65 anos ou mais, 60% eram do sexo masculino, 48% eram caucasianos, 42% eram asiáticos, 32% com ECOG PS 0 e 68% com ECOG PS 1. O número mediano de terapêuticas anteriores foi de 2 (intervalo: 2 a 8). O diagnóstico foi de novo LDGCB em 76%, o LDGCB transformado de linfoma indolente em 19% e transformação de Richter em 6%. Destes doentes, 87% tinham doença refratária à última linha terapêutica, 55% tinham doença refratária primária, 91% tinham LDGCB NOS, 9% tiveram linfoma de células B de alto grau com rearranjos genéticos de duplo ou triplo impacto (MYC com rearranjos de BCL2 e/ou BCL6), 56% tinham um Índice de Prognóstico Internacional (IPI) de 3 (elevado-intermédio) a 5 (elevado), 44% tinham LDGCB do tipo célula B ativada (ABC) /CDCB tipo célula B central não germinal (não-GCB) 78% foram refratários a um anticorpo anti-CD20 numa linha de terapêutica anterior, 65% eram refratários duplos (ao anticorpo anti-CD20 e agentes alquilantes) em qualquer linha de terapêutica, e 17% tinham TCEH anterior.

A eficácia foi estabelecida com base no parâmetro de avaliação primário de eficácia da taxa de resposta objetiva (TRO) e no parâmetro de avaliação secundário de duração da resposta (DdR), conforme avaliado por uma comissão central de análise independente (IRC) utilizando os critérios de Lugano de 2014 (ver Tabela 9).

Tabela 9: Resultados de eficácia em doentes com LDGCB r/r no Estudo 1625

Parâmetros de avaliação de eficácia	Ordspono (N=127)
% da taxa de resposta objetiva (TRO) (n) (IC de 95%)	52% (66) (43, 61)
Taxa de resposta completa (RC), % (n) (IC de 95%)	31% (40) (24, 40)
Taxa de resposta parcial (RP), % (n) (IC de 95%)	20% (26) (14, 29)
Duração da resposta (DdR)^a	N=66
Doentes com acontecimento, % (n)	61% (40)
Mediana, meses (IC de 95%)	11 (5, 25)
Duração da resposta completa (DdRC)^b	N=40
Doentes com acontecimento, % (n)	50% (20)
Mediana, meses (IC de 95%)	18 (10, NE)
IC=intervalo de confiança; K-M=Kaplan-Meier; NE=Não estimável.	
^a A DdR é definida como o tempo desde a ocorrência inicial de uma RP ou RC documentada até o doente sofrer um acontecimento (progressão da doença documentada ou morte devido a qualquer causa, o que ocorrer primeiro).	
^b A DdRC é definida como o tempo desde a ocorrência inicial de uma RC documentada até o doente sofrer um acontecimento (progressão da doença documentada ou morte devido a qualquer causa, o que ocorrer primeiro).	

A primeira avaliação da resposta ocorreu às 12 semanas. O tempo mediano até à primeira resposta foi de 2,6 meses (intervalo: 0,8 a 6,4 meses) e o tempo mediano até à primeira resposta completa foi de 2,6 meses (intervalo: 1,4 a 8,1 meses).

O seguimento mediano para DdR foi de 30 meses (IC de 95%: 14,7, 32,2 meses).

Estudo 1333: LDGCB r/r após terapêutica CAR-T

No estudo 1333, dos 60 doentes com LDGCB r/r com recidiva ou refratários à terapêutica CAR-T, a idade mediana era de 63 anos (intervalo: 27 a 82), 45% tinham 65 anos ou mais, 65% eram do sexo masculino, 77% eram caucasianos, 3,3% eram negros, 8% eram asiáticos, 23% com ECOG PS 0 e 77% com ECOG PS 1. O número mediano de terapêuticas sistêmicas anteriores foi de 3 (intervalo: 2 a 9), e 72% foram refratários ao CAR-T para qualquer linha de terapêutica.

A eficácia foi estabelecida com base no parâmetro de avaliação primário de eficácia da taxa de resposta objetiva (TRO) e no parâmetro de avaliação secundário de duração da resposta (DdR), conforme avaliado por uma comissão central de análise independente (IRC) utilizando os critérios de Lugano de 2014 (ver Tabela 10).

Tabela 10: Resultados de eficácia em doentes com LDGCB r/r no Estudo 1333

Parâmetros de avaliação de eficácia	Ordspono (n=60)
% da taxa de resposta objetiva (TRO) (n) (IC de 95%)	48% (29) (35, 62)
Resposta completa (RC), % (n) (IC de 95%)	32% (19) (20, 45)
Resposta parcial (RP), % (n)	17% (10)

(IC de 95%)	(8, 29)
Duração da resposta (DdR)^a	N=29
Doentes com acontecimento, % (n)	38% (11)
Mediana, meses (IC de 95%)	15 (3, NE)
IC=intervalo de confiança; K-M=Kaplan-Meier; NE=Não estimável. ^a A DdR é definida como o tempo desde a ocorrência inicial de uma RP ou RC documentada até o doente sofrer um acontecimento (progressão da doença documentada ou morte devido a qualquer causa, o que ocorrer primeiro).	

O seguimento mediano para DdR foi de 15 meses (IC de 95%: 4,3, 16,3 meses).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ordspono em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de malignidades das células B maduras (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (FC) do odronextamab foi caracterizada em doentes com linfoma não Hodgkin de células B (LNH-B) num intervalo de dose de 0,03 mg a 320 mg após perfusão intravenosa. Durante o período de administração gradual, a disposição de odronextamab é dependente da concentração e do tempo. À medida que os níveis de dose aumentam com a continuação do tratamento para ≥ 80 mg, o perfil farmacocinético do odronextamab torna-se linear e proporcional à dose no estado estacionário. Os parâmetros de exposição em doses ≥ 80 mg foram aproximadamente proporcionais à dose (ver Tabela 11). A FC foi semelhante em todas as populações de doentes com LNH-B avaliadas.

Tabela 11: Parâmetros de exposição previstos da dose recomendada para odronextamab

	C_{max} (mg/l)^a	C_{min} (mg/l)^a	AUC_τ (mg*dia/l)^{a,b}
Linfoma folicular			
80 mg semanalmente (Semana 12, Ciclo 4, Dia 15)	44,7 (18,4; 71,4)	28,8 (8,55; 47,9)	238 (88,1; 389)
160 mg a cada 2 semanas (estado de equilíbrio, Semanas 24-26)	67,9 (29,8; 105)	32,6 (6,95; 55,6)	600 (216; 954)
Linfoma difuso de grandes células B			
160 mg semanalmente (Semana 12, Ciclo 4, Dia 15)	98,2 (49,2; 151)	66,9 (27,6; 103)	544 (254; 825)
320 mg a cada 2 semanas (estado de equilíbrio, Semanas 24-26)	147 (82,2; 223)	77,9 (35,2; 126)	1380 (672; 2090)
^a Os valores são a mediana e o 5.º e o 95.º percentis de uma simulação de 507 participantes com LNH-B.			
^b AUC _τ para o intervalo de dosagem especificado.			

Distribuição

A média geométrica estimada (CV%) do volume de distribuição no estado estacionário (Vd_{ss}) de odronextamab é de 9,34 l (CV% 48,5).

Biotransformação

Espera-se que o Odronextamab seja metabolizado em pequenos péptidos por vias catabólicas.

Eliminação

A eliminação do odronextamab é mediada por dois processos paralelos, um processo catabólico linear e não saturável e uma via não linear e saturável mediada pelo alvo, com maior depuração em doses mais baixas.

Após a administração da última dose de 160 mg uma vez a cada 2 semanas no estado estacionário, o tempo para atingir um limite inferior de quantificação (LIQ, 0,00313 mg/l) foi de 19 semanas, e o tempo para atingir 1% da $C_{\text{máx}}$ mediana da dose de 160 mg uma vez a cada 2 semanas foi de 12 semanas.

Após a administração da última dose de 320 mg uma vez a cada 2 semanas no estado estacionário, o tempo para atingir o LIQ (0,00313 mg/l) foi de 24 semanas, e o tempo para atingir 1% da $C_{\text{máx}}$ mediana da dose de 320 mg uma vez a cada 2 semanas foi de 16 semanas.

Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição a odronextamab com base na idade (22 a 89 anos; N=507), sexo, raça [branca (N=316), asiática (N=129) ou negra (N=7)], peso corporal, insuficiência renal ou insuficiência hepática ligeira a moderada.

Insuficiência renal

A análise farmacocinética da população de odronextamab mostrou que a depuração da creatinina (CrCL) não afeta a farmacocinética de odronextamab. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição a odronextamab em doentes com função renal normal e com insuficiência renal ligeira (N=178; $\text{CLCr} \geq 60$ a < 90 ml/min), moderada (N=110; $\text{CLCr} \geq 30$ a < 60 ml/min) e grave (N=4; $\text{CLCr} \geq 15$ a < 30 ml/min).

Insuficiência hepática

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição ao odronextamab em doentes com função hepática normal e com insuficiência hepática ligeira (N=78; bilirrubina total $>$ LSN a $1,5 \times$ LSN ou AST $>$ LSN) e moderada (N=5; bilirrubina total $>$ $1,5$ a $3 \times$ LSN e qualquer AST). Desconhecem-se os efeitos da insuficiência hepática grave (bilirrubina total $>$ 3 a $10 \times$ LSN e qualquer AST) na FC de odronextamab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade ou genotoxicidade com odronextamab.

Não foram realizados estudos específicos para avaliar potenciais efeitos de odronextamab na fertilidade. Não foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutivos masculinos ou femininos, nem efeitos na análise do sêmen ou ciclo menstrual num estudo toxicológico de dose repetida de 16 semanas em macacos cinomolgos.

Não foram realizados estudos de toxicidade de desenvolvimento em animais com odronextamab. Com base no seu mecanismo de ação, o odronextamab pode causar linfocitopenia fetal das células B que pode ser prejudicial para o feto e SLC transitória que pode ser prejudicial para a manutenção da gravidez.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Monocloridrato de L-histidina monohidratada
Sacarose
Polissorbato 80 (E433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

3 anos

Solução diluída

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada para a solução para perfusão Ordspono diluída, da seguinte forma:

- num frigorífico (2 °C a 8 °C) para todas as doses até 24 horas.
- à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) até 6 horas para a dose de 0,2 mg com albumina (humana).
- à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) até 12 horas para doses de 0,5 mg ou superiores.

Descarte a solução de perfusão diluída se o tempo de conservação exceder estes limites.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, a menos que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

2 mg concentrado para solução para perfusão

1 ml de concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de vidro transparente de 2 ml, tipo I, com uma rolha de clorobutilo cinzenta com revestimento e uma tampa selada de alumínio com um botão amovível azul escuro contendo 2 mg de odronextamab.

Embalagem de um frasco para injetáveis.

80 mg concentrado para solução para perfusão

4 ml de concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de vidro transparente de 10 ml, tipo I, com uma rolha de clorobutilo cinzenta com revestimento e uma tampa selada de alumínio com um botão amovível verde claro contendo 80 mg de odronextamab.

Embalagem de um frasco para injetáveis.

320 mg concentrado para solução para perfusão

16 ml de concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de vidro transparente de 20 ml, tipo I, com uma rolha de clorobutilo cinzenta com revestimento e uma tampa selada de alumínio com um botão amovível branco contendo 320 mg de odronextamab.

Embalagem de um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais

Deve ser seguida uma técnica asséptica adequada durante o manuseamento deste medicamento. Ordspono não contém conservantes e destina-se apenas a uma única dose. Eliminar qualquer porção não utilizada que tenha ficado no frasco para injetáveis. Não agitar.

Instruções para diluição

Inspecionar visualmente se existem partículas e descoloração antes da administração. Ordspono é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido. Eliminar o frasco se a solução estiver turva, descolorada ou contiver partículas.

Preparação da dose de 0,2 mg

- Preparar albumina (humana) em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) num saco intravenoso de 100 ml [cloreto de polivinilo (PVC) ou poliolefina (PO)] de acordo com a Tabela 12 abaixo.
 - **Nota:** A albumina (humana) só é necessária para a dose de 0,2 mg para evitar a adsorção de odronextamab ao filtro intravenoso. Quando for utilizada albumina (humana), consultar Rastreabilidade na secção 4.4.
- A concentração final de albumina (humana) deve ser de 0,04%.

Tabela 12: Exemplos de concentração de albumina (humana) e volumes necessários para a dose de 0,2 mg

Concentração de albumina (humana) ^a	Volume de albumina (humana) para adição a uma solução injetável de 100 ml de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), saco de perfusão
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
^a Albumina (humana): usar a concentração de acordo com a disponibilidade local. Os exemplos incluem, mas não se limitam às seguintes percentagens: 5%, 20% ou 25%.	

- Misturar a solução injetável de albumina (humana) e cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) por inversão suave. Não agitar.
- Obter 1 frasco para injetáveis de 2 mg de Ordspono.
- Retirar 0,1 ml do frasco para injetáveis de 2 mg de Ordspono utilizando uma seringa de 1 ml e adicionar ao saco intravenoso de 100 ml preparado.
- Misturar a solução diluída invertendo cuidadosamente. Não agitar.

Preparação da dose de 0,5 mg

- Preparar um saco intravenoso de 50 ml (PVC ou PO) contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
- Obter 1 frasco para injetáveis de 2 mg de Ordspono.
- Retirar 0,25 ml do frasco de 2 mg de Ordspono utilizando uma seringa de 1 ml e adicionar ao saco intravenoso de 50 ml.
- Misturar a solução diluída invertendo cuidadosamente. Não agitar.

Preparação da dose de 1 mg ou superior

- Preparar um saco intravenoso de 50 ou 100 ml (PVC ou PO) contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
- Obter o número necessário de frascos para injetáveis e retirar o volume apropriado de Ordspono.
 - Consulte a Tabela 13 para o volume específico para a dose pretendida.
 - Consulte a Tabela 14 para o volume específico para modificações de dose (ver secção 4.2).
- Adicionar o volume apropriado de Ordspono ao saco intravenoso.
- Misturar a solução diluída invertendo cuidadosamente. Não agitar.

Tabelas de resumo para diluição antes da administração

Tabela 13: Volumes de Ordspono para adição ao saco de perfusão (doses padrão)

Dose de Ordspono (mg)	Quantidade de Ordspono por frasco para injetáveis (mg)	Concentração do frasco para injetáveis (mg/ml)	Volume total de Ordspono para preparar a dose (ml)	Albumina (humana) necessária	Volume de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), saco de perfusão (PO ou PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Sim	100
0,5	2	2	0,25	Não	50
2	2	2	1	Não	50 ou 100
10	2	2	5	Não	50 ou 100
80	80	20	4	Não	50 ou 100
160	80	20	8	Não	50 ou 100
320	320	20	16	Não	50 ou 100

Tabela 14: Outros volumes de Ordspono para adição ao saco de perfusão para modificações de dose

Dose de Ordspono (mg)	Quantidade de Ordspono por frasco para injetáveis (mg)	Concentração do frasco para injetáveis (mg/ml)	Volume total de Ordspono (ml)	Albumina (humana) necessária	Volume de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), saco de perfusão (PO ou PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Não	50 ou 100
5	2	2	2,5	Não	50 ou 100
40	80	20	2	Não	50 ou 100

Para condições de conservação da solução diluída em sacos de perfusão, ver secção 6.3.

Modo de administração

Ordspono destina-se apenas a utilização intravenosa após diluição. Ordspono tem de ser diluído utilizando uma técnica asséptica.

- O primeiro ciclo de Ordspono é administrado como uma perfusão de 4 horas. Se Ordspono for tolerado no Ciclo 2, Dia 1, o tempo de perfusão pode ser reduzido para 1 hora em todas as doses subsequentes.
- Ordspono não deve ser administrado sob a forma de injeção intravenosa rápida ou bólus.
- Ver Tabela 1 para pré-medicações e pós-medicações.
- Para as doses que não são toleradas, consulte as Tabelas 4, 5 e 6 para obter orientações de gestão.

Depois de Ordspono ter sido diluído conforme indicado acima, administrar da seguinte forma:

- Ligar o saco de perfusão intravenosa preparado contendo a solução Ordspono final ao tubo intravenoso de cloreto de polivinilo (PVC), PVC revestido de polietileno (PE) ou poliuretano (PU). Recomenda-se a utilização de um filtro de 0,2 micrones ou 5 micrones de polietersulfona (PES).
- Colocar Ordspono na extremidade da tubagem intravenosa.
- Não misturar Ordspono com outros medicamentos nem administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma via intravenosa.
- Após a conclusão da perfusão de Ordspono, lavar a linha de perfusão com um volume adequado de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para garantir que todo o conteúdo do saco de perfusão é administrado.

Eliminação

A libertação de produtos farmacêuticos para o meio ambiente deve ser minimizada. Os medicamentos não devem ser eliminados através de águas residuais e a eliminação através do lixo doméstico deve ser evitada.

Deverá respeitar rigorosamente os seguintes pontos no que respeita à utilização e eliminação de seringas e outros instrumentos médicos cortantes:

- As agulhas e seringas nunca devem ser reutilizadas.
- Colocar todas as agulhas e seringas usadas num contentor para objetos cortantes (contentor descartável à prova de perfuração).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de agosto de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Estados Unidos

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de atualização de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve assegurar que, em cada Estado-Membro em que o Ordspono é comercializado, todos os doentes/prestadores de cuidados de saúde que se prevê que venham a utilizar o Ordspono tenham acesso ao cartão de doente, que informará e explicará aos doentes os riscos da síndrome de libertação de citocinas (SLC) e toxicidade neurológica, incluindo síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras do sistema imunitário (ICANS). O cartão do doente inclui também informações importantes para os profissionais de saúde que tratam o doente, informando-os de que este está a receber Ordspono, que pode causar SLC e toxicidade neurológica, incluindo ICANS.

- **O cartão de doente** deve conter as seguintes mensagens-chave:
 - Uma descrição dos principais sinais e sintomas de SLC e toxicidade neurológica, incluindo ICANS
 - Um lembrete que os doentes devem ser instruídos no sentido de permanecerem nas proximidades de uma unidade de cuidados de saúde qualificada durante, pelo menos, 24 horas após a administração de cada dose no regime de dosagem gradual de Ordspono e após a primeira dose completa.
 - Uma descrição de quando procurar atendimento urgente de um profissional de saúde ou procurar ajuda de emergência, caso se apresentem sinais e sintomas de SLC e toxicidade neurológica, incluindo ICANS
 - Os dados de contacto do médico que prescreveu o medicamento

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a(4) do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
De forma a fornecer mais evidências da eficácia e segurança do odronextamab no linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário, o Titular da AIM fornecerá os resultados do estudo R1979-HM-2299, um ensaio de fase 3, aleatorizado, aberto, que avalia a eficácia e segurança do odronextamab versus a terapêutica padrão de cuidados em participantes com linfoma não-Hodgkin agressivo de células B recidivante ou refratário	Novembro 2028
De forma a fornecer mais evidências da eficácia e segurança do odronextamab no linfoma folicular recidivante ou refratário, o titular da AIM fornecerá os resultados do estudo R1979-ONC-22102, um ensaio aleatório de fase 3, aberto, para comparar a eficácia e segurança do odronextamab em combinação com lenalidomida versus rituximab em combinação com lenalidomida em participantes recidivantes ou refratários com linfoma folicular e linfoma da zona marginal.	Setembro 2031

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ordspono 2 mg concentrado para solução para perfusão
odronextamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 2 mg de odronextamab em 1 ml a uma concentração de 2 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, monoclórato de L-histidina monohidratada, sacarose, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

concentrado para solução para perfusão
2 mg/1 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para utilização intravenosa após diluição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar o frasco para injetáveis

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTOS NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1843/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ordspono 2 mg concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)
odronextamab
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 mg/1 ml

6. OUTRO

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ordspono 80 mg concentrado para solução para perfusão
odronextamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 80 mg de odronextamab em 4 ml a uma concentração de 20 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, monoclórato de L-histidina monohidratada, sacarose, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

concentrado para solução para perfusão

80 mg/4 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para utilização intravenosa após diluição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar o frasco para injetáveis

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTOS NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1843/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ordspono 80 mg concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)
odronextamab
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

80 mg/4 ml

6. OUTRO

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ordspono 320 mg concentrado para solução para perfusão
odronextamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 320 mg de odronextamab em 16 ml a uma concentração de 20 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, monoclórato de L-histidina monohidratada, sacarose, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

concentrado para solução para perfusão

320 mg/16 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para utilização intravenosa após diluição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar o frasco para injetáveis

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTOS NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1843/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ordspono 320 mg concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)
odronextamab
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

320 mg/16 ml

6. OUTRO

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO SEPARADOR DA EMBALAGEM NA FORMA DE UM FOLHETO EM PAPEL EMBALADO NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

6. OUTRO

Separador da embalagem

Estas páginas foram intencionalmente deixadas em branco.

O folheto informativo está incluído no acondicionamento secundário.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ordspono 2 mg concentrado para solução para perfusão
Ordspono 80 mg concentrado para solução para perfusão
Ordspono 320 mg concentrado para solução para perfusão
odronextamab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico irá entregar-lhe um Cartão de Doente. Leia-o atentamente e siga as instruções nele contidas. Tenha sempre consigo este Cartão de Doente.
- Mostre sempre o Cartão de Doente ao médico ou enfermeiro envolvido nos seus cuidados ou se for ao hospital.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Ordspono e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Ordspono
3. Como é administrado Ordspono
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ordspono
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ordspono e para que é utilizado

Ordspono é um tipo de anticorpo que é um medicamento para o cancro. Ordspono contém a substância ativa odronextamab.

Ordspono é utilizado em adultos para tratar os seguintes cancros no sangue:

- Linfoma folicular (LF)
- Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)

Em LF e LDGCB, um tipo de glóbulos brancos, que o protegem de infeções, chamados “células B” tornam-se cancerígenos. As células B anormais não funcionam adequadamente e crescem demasiado depressa. Estas células B cancerígenas expulsam as células B normais da medula óssea e dos gânglios linfáticos.

O Ordspono é administrado a doentes que já fizeram pelo menos dois tratamentos anteriores para LF ou LDGCB, quando o cancro não respondeu a esses tratamentos (refratário) ou voltou a aparecer (recidivante).

Como funciona o Ordspono

A substância ativa do Ordspono, o odronextamab, é um anticorpo monoclonal biespecífico. Este é um tipo de proteína que se liga a dois alvos específicos no corpo.

- O odronextamab liga-se a uma substância alvo que se encontra nas células B, incluindo as células B cancerígenas, e a outro alvo que se encontra nas células T, um tipo diferente de glóbulos brancos.
- As células T são outra parte das defesas do organismo que podem destruir as células invasoras.
- Ao ligar as células T e as células B como uma ponte, o Ordspono incentiva as células T a destruir as células B cancerígenas.
- Isto ajuda a controlar o LF e o LDGCB e a prevenir a sua propagação.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Ordspono

Não lhe deve ser administrado Ordspono

- se tem alergia ao odronextamab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se pensa que pode ser alérgico, ou se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Ordspono.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Ordspono se:

- alguma vez teve problemas cardíacos, pulmonares, hepáticos ou renais
- tem uma infeção ou teve uma infeção no passado que durou muito tempo ou que continua a voltar. Uma infeção deve ser tratada antes de receber Ordspono.
- tomou recentemente uma vacina ou tem de tomar uma vacina num futuro próximo. Determinadas vacinas não devem ser administradas enquanto estiver a receber tratamento com Ordspono.

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si, ou se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Ordspono.

Informe imediatamente o seu médico se tiver sinais ou sintomas de qualquer um dos efeitos indesejáveis indicados abaixo durante ou após o tratamento com Ordspono. Pode precisar de tratamento médico imediato. Os sinais ou sintomas mais comuns de cada efeito indesejável estão listados na secção 4 em “Efeitos indesejáveis graves”.

- **Síndrome de libertação de citocinas (SLC)** – uma condição que pode ocorrer com medicamentos que estimulam as células T. A SLC pode ser potencialmente fatal.
 - Os sinais ou sintomas de SLC podem incluir febre, sensação de tonturas ou vertigens e dificuldade em respirar.
 - Podem ser-lhe administrados medicamentos que ajudam a reduzir os possíveis efeitos indesejáveis da SLC antes ou depois de determinadas perfusões.
 - O seu médico irá monitorizar a forma como o seu tratamento está a atuar e pedir-lhe que permaneça nas proximidades de uma unidade de cuidados de saúde qualificada durante, pelo menos, 24 horas após a administração de cada dose no regime de dosagem gradual de Ordspono e após a primeira dose completa.
- **Infeções** – pode ter sinais ou sintomas de infeção (por exemplo, febre, arrepios, tosse ou dor ao urinar), incluindo infeções potencialmente fatais que podem resultar em morte.
 - Os sinais e sintomas de infeções podem variar dependendo de onde se encontra a infeção no corpo.
 - O seu médico pode prescrever outro medicamento para prevenir determinados tipos de infeção enquanto estiver a receber Ordspono.

- **Efeitos sobre o seu sistema nervoso** – pode desenvolver sinais ou sintomas que podem incluir confusão ou problemas a nível do uso da linguagem.
- **Síndrome de lise tumoral** – algumas pessoas podem desenvolver níveis incomuns de alguns sais (como potássio e ácido úrico) no sangue – causados pela rápida decomposição de células cancerígenas durante o tratamento.
 - O seu médico ou enfermeiro realizará análises ao sangue para verificar a presença desta condição.
 - Antes de cada perfusão de Ordspano, deve estar bem hidratado e podem ser-lhe dados medicamentos que podem ajudar a reduzir níveis elevados de ácido úrico.
 - Estas medidas podem ajudar a reduzir os possíveis efeitos indesejáveis da síndrome de lise tumoral.
- **Inflamação pulmonar (pneumonite/doença pulmonar intersticial)** – pode ter sinais ou sintomas que podem incluir tosse recente ou agravada, falta de ar

Crianças e adolescentes

Ordspano não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Ordspano

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos não sujeitos a receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez

É importante informar o seu médico antes e durante o tratamento se estiver grávida, se pensa que pode estar grávida ou se estiver a planear engravidar. Ordspano não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Ordspano pode ser nocivo para o feto.

Contraceção

As mulheres que possam engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Ordspano e pelo menos 6 meses após a última dose.

Amamentação

Não deve amamentar durante e pelo menos 6 meses após o seu último tratamento com Ordspano. Não se sabe se o Ordspano passa para o leite materno, podendo assim ser nocivo para o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Ordspano tem pouca influência na sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas. Algumas pessoas podem sentir-se cansadas, com tonturas, vertigens ou confusas enquanto tomam Ordspano. Se sentir quaisquer sintomas que possam afetar a sua capacidade de conduzir, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas até os sintomas desaparecerem. Ver secção 4 para mais informações sobre efeitos indesejáveis.

Ordspano contém polissorbato 80

O frasco para injetáveis de 2 mg de odronextamab contém 1 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 1 ml, o que é equivalente a 1 mg/ml.

O frasco para injetáveis de 80 mg de odronextamab contém 4 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 4 ml, o que é equivalente a 1 mg/ml.

O frasco para injetáveis de 320 mg de odronextamab contém 16 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 16 ml, o que é equivalente a 1 mg/ml.

Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como é administrado Ordspano

Ordspano é administrado sob a supervisão de um médico com experiência na administração deste tipo de tratamentos. Siga o calendário de tratamento que lhe foi explicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Como é administrado Ordspano

Ordspano é administrado numa veia, por gotejamento (perfusão intravenosa).

- Para os Ciclos 1, 2, 3 e 4, um ciclo de tratamento tem 21 dias.
- O Ordspano é administrado ao longo de 4 horas durante o Dia 1 do Ciclo 1 e do Ciclo 2.
- As doses seguintes podem ser administradas ao longo de 1 hora se os efeitos indesejáveis não forem demasiado graves.
- Após o Ciclo 4, irá receber uma dose de manutenção a cada 2 semanas.

Medicamentos administrados antes e depois do tratamento com Ordspano

Ser-lhe-ão administrados outros medicamentos antes e depois do tratamento com Ordspano nos dias 1 e 8 do Ciclo 1 e Ciclo 2. Estes medicamentos ajudam a reduzir o risco de SLC e reações relacionadas com a perfusão (RRP). Estes medicamentos podem incluir:

- Corticosteroides – tais como dexametasona
- Paracetamol
- Um anti-histamínico – como a difenidramina

Após o Ciclo 2 Dia 8, o seu médico decidirá se precisa de continuar a tomar outros medicamentos para ajudar a reduzir os efeitos secundários de Ordspano nos ciclos seguintes.

Que quantidade de Ordspano é administrada

Para o tratamento de linfoma folicular (LF) e linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), um ciclo de tratamento de Ordspano dos Ciclos 1, 2, 3 e 4 tem 21 dias.

No Ciclo 1, ser-lhe-ão administradas doses crescentes de Ordspano para tratar o LF ou o LDGCB nos seguintes dias:

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

Nos Ciclos 2, 3 e 4 ser-lhe-á administrada uma dose nos Dias 1, 8 e 15:

- para linfoma folicular: 80 mg
- para linfoma difuso de grandes células B: 160 mg

Se a sua dose de Ordspano for atrasada por qualquer motivo, poderá ter de reiniciar o tratamento a partir do Ciclo 1.

Uma semana após o fim do Ciclo 4, ser-lhe-á administrada uma dose de manutenção a cada 2 semanas.

As doses de manutenção são as seguintes:

- para linfoma folicular: 160 mg
- para linfoma difuso de grandes células B: 320 mg

Se o seu cancro tem estado em remissão há pelo menos 9 meses, o seu médico pode decidir reduzir a frequência da sua dose de cada 2 semanas para cada 4 semanas.

O seu médico pode continuar o seu tratamento enquanto continuar a responder ao Ordspono ou enquanto os efeitos indesejáveis não forem muito graves. O seu médico pode adiar ou interromper completamente o seu tratamento com Ordspono se tiver determinados efeitos indesejáveis.

Se faltar a uma consulta

Se faltar a uma consulta, marque outra imediatamente. Para que o tratamento seja totalmente eficaz, é muito importante não se esquecer de uma dose.

Se parar de receber Ordspono

Não interrompa o tratamento com Ordspono sem ter falado com o seu médico. Isto porque interromper o seu tratamento pode agravar a sua condição.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Estes efeitos indesejáveis podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento ou mesmo após o fim do tratamento.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico se sentir quaisquer sintomas dos seguintes efeitos indesejáveis graves. Pode ter apenas um ou alguns destes sintomas.

Síndrome de libertação de citocinas (muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

Os sinais e sintomas podem incluir:

- febre (38 °C ou superior)
- sensação de tonturas ou vertigens
- batimento cardíaco rápido ou irregular
- dificuldade em respirar
- arrepios ou tremores
- dor de cabeça

Infeções (muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

Os sinais e sintomas podem incluir:

- febre (38 °C ou superior)
- arrepios ou tremores
- tosse ou sensação de falta de ar
- dor de garganta
- dor ao urinar

Infeções muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- COVID-19
- Infecção dos pulmões (pneumonia)
- Infecção por citomegalovírus, que pode causar complicações graves em pessoas que têm o sistema imunitário comprometido
- Nariz e garganta infetados (infecção do trato respiratório superior)
- Infecção das partes do corpo que recolhem e excretam a urina (infecção do trato urinário)
- Infecção pelo vírus herpes

Infeções frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infecção das vias respiratórias (trato respiratório)
- infecção fúngica
- inflamação dos seios nasais (sinusite)
- envenenamento do sangue (sépsis)
- bactérias no sangue (bacteremia)

Efeitos sobre o seu sistema nervoso (pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Os sinais e sintomas podem incluir:

- dor de cabeça
- tonturas
- diminuição da função cerebral, como dificuldade de raciocínio
- sensação de ansiedade
- sensação de confusão

Síndrome de lise tumoral (pouco frequente: pode afetar até 1 em 100 pessoas)

Os sinais e sintomas podem incluir:

- fraqueza
- falta de ar
- sensação de confusão
- batimento cardíaco irregular
- câibras musculares

Inflamação pulmonar (pneumonite/doença pulmonar intersticial)) (frequentemente: podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Os sinais e sintomas podem incluir:

- ter falta de ar
- tosse recente ou agravada

Informe imediatamente o seu médico se tiver quaisquer sinais ou sintomas durante ou após o tratamento com Orspono. Pode precisar de tratamento médico.

Outros efeitos indesejáveis

Outros efeitos indesejáveis estão listados abaixo. Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver algum destes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Febre (pirexia)
- Dor muscular ou dor óssea (musculoesquelética)
- Sensação de cansaço (fadiga)
- Diarreia
- Erupção cutânea

- Tosse
- Mãos, tornozelos ou pés inchados (edema)
- Indisposição (náuseas)
- Dor de estômago (dor abdominal)
- Prisão de ventre
- Reações relacionadas com a perfusão (RRP)
- Sentir menos fome (diminuição do apetite)
- Dificuldade em adormecer ou a manter-se a dormir (insónia)
- Pressão arterial baixa (hipotensão)
- Dor de cabeça
- Sensação de falta de ar em repouso ou com atividade (dispneia)
- Vômitos

Em análises ao sangue

- Baixo número de glóbulos vermelhos (anemia) que podem fazer com que se sinta cansado ou com falta de ar
- Níveis baixos de alguns tipos de glóbulos brancos (neutropenia, leucopenia, linfopenia), o que pode aumentar o risco de infeção
- Contagem baixa de plaquetas (trombocitopenia) que pode aumentar a probabilidade de ter nódoas negras ou hemorragias
- Baixo nível de potássio, sódio ou fosfato (hipocalemia, hiponatremia ou hipofosfatemia)
- Nível elevado de açúcar no sangue (hiperglicemia)
- Nível elevado de alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase no sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Batimento cardíaco rápido ou irregular (taquicardia)
- Fraqueza, dormência e dor, geralmente nas mãos e pés (neuropatia periférica)
- Confusão, desorientação, sonolência (alterações do estado mental)
- Condição que pode causar inflamação do tecido pulmonar, podendo afetar a sua capacidade de respirar (doença pulmonar intersticial)
- Febre devido a baixos níveis de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos)

Em análises ao sangue

- Nível elevado de gama-glutamyltransferase, uma enzima que se encontra principalmente no fígado
- Baixo nível de magnésio (hipomagnesemia)
- Nível baixo de albumina (hypoalbuminemia)
- Níveis aumentados de bilirrubina, o que pode causar amarelecimento da pele ou olhos e urina escura

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Dificuldade na fala (afasia)
- Uma rápida degradação das células tumorais denominada síndrome de lise tumoral. Isto pode causar alterações químicas no sangue e danos nos órgãos, incluindo nos rins, coração e fígado
- Efeitos no sistema nervoso com sintomas que podem incluir sentir-se confuso ou menos alerta (síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias ou neurotoxicidade)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do

sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ordspono

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e frasco para injetáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Ordspono será armazenado por profissionais de saúde no hospital ou clínica. Esta informação de conservação destina-se a ser utilizada por estes.

Frasco para injetáveis por abrir

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Solução diluída

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada para a solução para perfusão Ordspono diluída, da seguinte forma:

- no frigorífico (2 °C – 8 °C) para todas as doses até 24 horas.
- à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) até 6 horas para a dose de 0,2 mg com albumina (humana).
- à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) até 12 horas para doses de 0,5 mg ou superiores.

Descarte a solução de perfusão diluída se o tempo de conservação exceder estes limites.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, a menos que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

O seu médico irá eliminar qualquer medicamento desnecessário adequadamente. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ordspono

- A substância ativa é odronextamab.
- Ordspono 2 mg: cada frasco para injetáveis contém 2 mg de odronextamab (em 1 ml de concentrado) a uma concentração de 2 mg/1 ml.
- Ordspono 80 mg: cada frasco para injetáveis contém 80 mg de odronextamab (em 4 ml de concentrado) a uma concentração de 20 mg/1 ml.
- Ordspono 320 mg: cada frasco para injetáveis contém 320 mg de odronextamab (em 16 ml de concentrado) a uma concentração de 20 mg/1 ml.

Os outros componentes são L-histidina, monoclóridato de L-histidina monohidratada, sacarose, polissorbato 80 (E433) e água para preparações injetáveis (ver “Ordspono contém polissorbato 80” na secção 2).

Qual o aspeto de Ordspono e conteúdo da embalagem

O Ordspono concentrado para solução (concentrado estéril) para perfusão é fornecido como uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarela-pálida fornecida num frasco para injetáveis de vidro.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Latvija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

България

Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Lietuva

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

Česká republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Magyarország

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 06-809-93029

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Malta

Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Eesti

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Devem ser considerados os procedimentos para o manuseamento e eliminação adequados de medicamentos anticancerígenos.

Instruções para diluição

Precauções gerais

Deve ser seguida uma técnica assética adequada durante o manuseamento deste medicamento. Ordspono não contém conservantes e destina-se apenas a uma única dose. Eliminar qualquer porção não utilizada que tenha ficado no frasco para injetáveis. Não agitar.

Natureza e conteúdo do recipiente

2 mg de concentrado para solução para perfusão

1 ml de concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de vidro transparente de 2 ml, tipo I, com uma rolha de clorobutilo cinzenta com revestimento e uma tampa selada de alumínio com um botão amovível azul-escuro contendo 2 mg de odronextamab.

Embalagem de um frasco para injetáveis.

80 mg de concentrado para solução para perfusão

4 ml de concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de vidro transparente de 10 ml, tipo I, com uma rolha de clorobutilo cinzenta com revestimento e uma tampa selada de alumínio com um botão amovível verde-claro contendo 80 mg de odronextamab.

Embalagem de um frasco para injetáveis.

320 mg de concentrado para solução para perfusão

16 ml de concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de vidro transparente de 20 ml, tipo I, com uma rolha de clorobutilo cinzenta com revestimento e uma tampa selada de alumínio com um botão amovível branco contendo 320 mg de odronextamab.

Embalagem de um frasco para injetáveis.

Instruções para diluição

Inspeccionar visualmente se existem partículas e descoloração antes da administração. Ordspono é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido. Eliminar o frasco se a solução estiver turva, descolorada ou contiver partículas.

Preparação da dose de 0,2 mg

- Preparar albumina (humana) em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) num saco intravenoso de 100 ml [cloreto de polivinilo (PVC) ou poliolefina (PO)] de acordo com a Tabela 1 abaixo.
 - **Nota:** A albumina (humana) só é necessária para a dose de 0,2 mg para evitar a adsorção de odronextamab ao filtro intravenoso. Quando for utilizada albumina (humana), consultar Rastreabilidade na secção 4.4.
- A concentração final de albumina (humana) deve ser de 0,04%.

Tabela 1: Exemplos de concentração de albumina (humana) e volumes necessários para a dose de 0,2 mg

Concentração de albumina (humana) ^a	Volume de albumina (humana) para adição a uma solução injetável de 100 ml de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), saco de perfusão
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
^a Albumina (humana): usar a concentração de acordo com a disponibilidade local. Os exemplos incluem, mas não se limitam às seguintes percentagens: 5%, 20% ou 25%.	

- Misturar a solução injetável de albumina (humana) e cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) por inversão suave. Não agitar.
- Obter 1 frasco para injetáveis de 2 mg de Ordspano.
- Retirar 0,1 ml do frasco para injetáveis de 2 mg de Ordspano utilizando uma seringa de 1 ml e adicionar ao saco intravenoso de 100 ml preparado.
- Misturar a solução diluída invertendo cuidadosamente. Não agitar.

Preparação da dose de 0,5 mg

- Preparar um saco intravenoso de 50 ml (PVC ou PO) contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
- Obter 1 frasco para injetáveis de 2 mg de Ordspano.
- Retirar 0,25 ml do frasco de 2 mg de Ordspano utilizando uma seringa de 1 ml e adicionar ao saco intravenoso de 50 ml.
- Misturar a solução diluída invertendo cuidadosamente. Não agitar.

Preparação da dose de 1 mg ou superior

- Preparar um saco intravenoso de 50 ou 100 ml (PVC ou PO) contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
- Obter o número necessário de frascos para injetáveis e retirar o volume apropriado de Ordspano.
 - Consulte a Tabela 2 para o volume específico para a dose pretendida.
 - Consulte a Tabela 3 para o volume específico para modificações de dose (ver secção 4.2 do RCM).
- Adicionar o volume apropriado de Ordspano ao saco intravenoso.
- Misturar a solução diluída invertendo cuidadosamente. Não agitar.

Tabelas de resumo para diluição antes da administração

Tabela 2: Volumes de Ordspano para adição ao saco de perfusão (doses padrão)

Dose de Ordspano (mg)	Quantidade de Ordspano por frasco para injetáveis (mg)	Concentração do frasco para injetáveis (mg/ml)	Volume total de Ordspano para preparar a dose (ml)	Albumina (humana) necessária	Volume de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), saco de perfusão (PO ou PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Sim	100
0,5	2	2	0,25	Não	50
2	2	2	1	Não	50 ou 100

Dose de Ordspono (mg)	Quantidade de Ordspono por frasco para injetáveis (mg)	Concentração do frasco para injetáveis (mg/ml)	Volume total de Ordspono para preparar a dose (ml)	Albumina (humana) necessária	Volume de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), saco de perfusão (PO ou PVC) (ml)
10	2	2	5	Não	50 ou 100
80	80	20	4	Não	50 ou 100
160	80	20	8	Não	50 ou 100
320	320	20	16	Não	50 ou 100

Tabela 3: Outros volumes de Ordspono para adição ao saco de perfusão para modificações de dose

Dose de Ordspono (mg)	Quantidade de Ordspono por frasco para injetáveis (mg)	Concentração do frasco para injetáveis (mg/ml)	Volume total de Ordspono (ml)	Albumina (humana) necessária	Volume de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), saco de perfusão (PO ou PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Não	50 ou 100
5	2	2	2,5	Não	50 ou 100
40	80	20	2	Não	50 ou 100

Para condições de conservação da solução diluída em sacos de perfusão, ver Conservação abaixo.

Modo de administração

Ordspono destina-se apenas a utilização intravenosa após diluição. Ordspono tem de ser diluído utilizando uma técnica asséptica.

- O primeiro ciclo de Ordspono é administrado como uma perfusão de 4 horas. Se Ordspono for tolerado no Ciclo 2, Dia 1, o tempo de perfusão pode ser reduzido para 1 hora em todas as doses subsequentes.
- Ordspono não deve ser administrado sob a forma de injeção intravenosa rápida ou bólus.
- Ver Tabela 1 para pré-medicações e pós-medicações.
- Para as doses que não são toleradas, consulte as Tabelas 4, 5 e 6 para obter orientações de gestão.

Depois de Ordspono ter sido diluído conforme indicado acima, administrar da seguinte forma:

- Ligar o saco de perfusão intravenosa preparado contendo a solução final de Ordspono ao tubo intravenoso de cloreto de polivinilo (PVC), PVC revestido de polietileno (PE) ou poliuretano (PU). Recomenda-se a utilização de um filtro de 0,2 micrones ou 5 micrones de polietersulfona (PES).
- Colocar Ordspono na extremidade da tubagem intravenosa.
- Não misturar Ordspono com outros medicamentos nem administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha intravenosa.
- Após a conclusão da perfusão de Ordspono, lavar a linha de perfusão com um volume adequado de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para garantir que todo o conteúdo do saco de perfusão é administrado.

Conservação

Frasco para injetáveis por abrir

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação da solução diluída

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada para a solução para perfusão Ordspono diluída, da seguinte forma:

- no frigorífico (2 °C – 8 °C) para todas as doses até 24 horas.
- à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) até 6 horas para a dose de 0,2 mg com albumina (humana).
- à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) até 12 horas para doses de 0,5 mg ou superiores.

Descarte a solução de perfusão diluída se o tempo de conservação exceder estes limites.

Eliminação

A libertação de produtos farmacêuticos para o meio ambiente deve ser minimizada. Os medicamentos não devem ser eliminados através de águas residuais e a eliminação através do lixo doméstico deve ser evitada.

Deverá respeitar rigorosamente os seguintes pontos no que respeita à utilização e eliminação de seringas e outros instrumentos médicos cortantes:

- As agulhas e seringas nunca devem ser reutilizadas.
- Colocar todas as agulhas e seringas usadas num contentor para objetos cortantes (contentor descartável à prova de perfuração).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.