

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ordspono 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Ordspono 80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Ordspono 320 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ordspono 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon unidoză conține 2 mg de odronextamab în 1 ml, la o concentrație de 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon unidoză conține 80 mg de odronextamab în 4 ml, la o concentrație de 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon unidoză conține 320 mg de odronextamab în 16 ml, la o concentrație de 20 mg/ml.

Odronextamab este un anticorp recombinant uman bispecific pe bază de imunoglobulină (Ig)G4 care se leagă de CD20 și CD3. Odronextamab este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în cultură de suspensie de celule ovariene de hamster chinezesc (OHC).

Excipient cu efect cunoscut

Flaconul de 2 mg de odronextamab conține 1 mg de polisorbit 80 per fiecare flacon de 1 ml, echivalent cu 1 mg/ml.

Flaconul de 80 mg de odronextamab conține 4 mg de polisorbit 80 per fiecare flacon de 4 ml, echivalent cu 1 mg/ml.

Flaconul de 320 mg de odronextamab conține 16 mg de polisorbit 80 per fiecare flacon de 16 ml, echivalent cu 1 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal, cu un pH de 5,8 și interval de osmolalitate de 276-414 mmol/kg pentru 2 mg/ml (2 mg) și un interval de 291-437 mmol/kg pentru 20 mg/ml (80 mg și 320 mg).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ordspono în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular recidivat sau refractar (LF r/r), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

Ordspono în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari recidivat sau refractar (DLBCL r/r), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Ordspono trebuie administrat numai sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratamentul pacienților cu cancer și care are acces la asistență medicală adecvată pentru gestionarea reacțiilor severe asociate cu sindromul de eliberare a citokinelor (SEC) (vezi pct. 4.4). Cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru utilizare în cazul SEC trebuie să fie disponibilă înainte de administrarea Ordspono pentru Ciclu 1. Trebuie să fie disponibil accesul la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la utilizarea dozei anterioare de tocilizumab.

Doze

Profilaxie, premedicații și post-medicații pentru tratamentul pacienților cu LF r/r sau DLBCL r/r

Ordspono trebuie administrat pacienților bine hidratați.

Premedicațiile trebuie administrate pentru fiecare doză în Ciclu 1 și Ciclu 2, Zilele 1 și 8 și post-medicații pentru Ciclu 1, Zilele 3, 10 și 17 și Ciclu 2, Ziua 2, conform descrierii din Tabelul 1, pentru a reduce riscul de sindrom de eliberare a citokinelor (SEC) sau reacții asociate perfuziei (RAP) (vezi pct. 4.4). Premedicațiile pot fi continuate după Ciclu 2, Ziua 8 până când doza este tolerată fără a manifesta SEC sau RAP. În plus, se recomandă profilaxia pentru a reduce riscul de infecție (vezi pct. 4.4), sindromul de liză tumorală (SLT) și reacțiile adverse gastrointestinale (GI) induse de corticosteroizi.

Tabelul 1: Premedicații și post-medicații pentru pacienții cu LF r/r sau DLBCL r/r

Ciclu de tratament și ziua	Medicație	Doză	Administrare raportată la perfuzia cu Ordspono
Ciclu 1: Zilele 1, 2, 8, 9, 15 și 16	Corticosteroid	Dexametazonă 10 mg oral sau echivalent Omiteți în zilele 2, 9 și 16 dacă perfuziile sunt administrate în zile consecutive.	Cu 12 până la 24 de ore înainte de perfuzie
	Corticosteroid	Dexametazonă 20 mg intravenos	Cu 1 până la 3 ore înainte de perfuzie
	Antihistaminic	Clorhidrat de difenhidramină 25 mg oral sau intravenos sau un antihistaminic echivalent	Cu 30 până la 60 de minute înainte de perfuzie
	Antipiretic	Paracetamol 650 mg până la 1 000 mg pe cale orală	Cu 30 până la 60 de minute înainte de perfuzie
Ciclu 1: Zilele 3, 10 și 17	Corticosteroid	Dexametazonă 10 mg oral sau echivalent	La 24 de ore după perfuzie
Ciclu 2: Ziua 1	Corticosteroid	Dexametazonă 10 mg oral sau echivalent	Cu 12 până la 24 de ore înainte de perfuzie

	Corticosteroid	Dexametazonă 20 mg intravenos	Cu 1 până la 3 ore înainte de perfuzie
	Antihistaminic	Clorhidrat de difenhidramină 25 mg oral sau intravenos sau un antihistaminic echivalent	Cu 30 până la 60 de minute înainte de perfuzie
	Antipiretic	Paracetamol 650 mg până la 1 000 mg pe cale orală	Cu 30 până la 60 de minute înainte de perfuzie
Ciclul 2: Ziua 2	Corticosteroid	Dexametazonă 10 mg oral sau echivalent	La 24 de ore după perfuzie
Ciclul 2: Ziua 8	Corticosteroid	Dexametazonă 10 mg* intravenos	Cu 1 până la 3 ore înainte de perfuzie
	Antihistaminic	Clorhidrat de difenhidramină 25 mg oral sau intravenos sau un antihistaminic echivalent	Cu 30 până la 60 de minute înainte de perfuzie
	Antipiretic	Paracetamol 650 mg până la 1 000 mg pe cale orală	Cu 30 până la 60 de minute înainte de perfuzie
*Dacă SEC sau RAP apar la doza din Ciclul 2, Ziua 1, administrați dexametazonă 20 mg intravenos pentru următoarea doză până la când doza este tolerată fără a manifesta SEC sau RAP.			

Doză recomandată

Doza recomandată pentru Ordspono este prezentată în Tabelul 2. Pentru Ciclurile 1 până la 4, un ciclu de tratament este de 21 de zile. Fiecare doză trebuie administrată numai dacă doza anterioară este tolerată. Pentru dozele care nu sunt tolerate, consultați Tabelele 4, 5 și 6.

Ordspono trebuie administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Tabelul 2: Doză recomandată

		LF r/r	DLBCL r/r	
Ziua de tratament		Doza de Ordspano		Durata perfuziei
Ciclul 1 ^a (Administrație crescătoare a dozei)	Ziua 1	0,2 mg		Administrați Ordspano sub formă de perfuzie cu durata de 4 ore.
	Ziua 2	0,5 mg		
	Ziua 8	2 mg		
	Ziua 9	2 mg		
	Ziua 15	10 mg		
	Ziua 16	10 mg		
Ciclurile 2 până la 4 ^a	Ziua 1	80 mg	160 mg	Administrați Ordspano sub formă de perfuzie cu durata de 4 ore în Ciclul 2, Ziua 1. Dacă se tolerează, pentru toate dozele ulterioare începând cu Ciclul 2, Ziua 8, durata perfuziei poate fi redusă la 1 oră.
	Ziua 8	80 mg	160 mg	
	Ziua 15	80 mg	160 mg	
Întreținere (O dată la 2 săptămâni)	Începeți la 1 săptămână după sfârșitul Ciclului 4	160 mg	320 mg	Administrați Ordspano sub formă de perfuzie cu durata de 1 oră o dată la două săptămâni, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

		LF r/r	DLBCL r/r	
Întreținere (O dată la 4 săptămâni)	Dacă un pacient are un răspuns complet (RC) timp de 9 luni, administrați doza de întreținere Ordspono o dată la 4 săptămâni.	160 mg	320 mg	Administrați Ordspono sub formă de perfuzie cu durată de 1 oră o dată la 4 săptămâni, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.
LF r/r = limfom folicular recidivat sau refractar; DLBCL r/r = limfom difuz cu celule B mari recidivat sau refractar ^a Pentru Ciclurile 1 până la 4, un ciclu de tratament este de 21 zile.				

Recomandări pentru reluarea terapiei cu Ordspono după o amânare a dozei la pacienții cu LF r/r sau DLBCL r/r

Tabelul 3 oferă recomandări pentru reluarea terapiei după o amânare a dozei. Pentru recomandările privind reluarea terapiei după amânările dozei din cauza SEC de gradul 3, consultați Tabelul 4 sau din cauza RAP sau a SLT, consultați Tabelul 6.

Tabelul 3: Recomandări pentru reluarea terapiei cu Ordspono după o amânare a dozei

Ciclu	Zi	Ultima doză administrată	Timpul de la ultima doză administrată	Acțiune pentru doza următoare
1	1	0,2 mg	Mai mult de 3 zile	Reluare de la 0,2 mg (Ciclul 1, Ziua 1)
	2	0,5 mg	Mai puțin de 2 săptămâni	Administrați următoarea doză programată ^a
			2 săptămâni sau mai mult	Reluare de la 0,2 mg (Ciclul 1, Ziua 1)
	8 și 9	2 mg	Mai puțin de 3 săptămâni	Administrați următoarea doză programată ^a
			3 până la 4 săptămâni	Administrați 2 mg (Ciclul 1, Ziua 9), apoi reluați programul de tratament planificat.
			Mai mult de 4 săptămâni	Reluare de la 0,2 mg (Ciclul 1, Ziua 1)
	15 și 16	10 mg	Mai puțin de 3 săptămâni	Administrați următoarea doză programată ^a
			3 până la 5 săptămâni	Administrați 10 mg (Ciclul 1, Ziua 16) și apoi reluați programul de tratament planificat.
			Mai mult de 5 săptămâni	Reluare de la 0,2 mg (Ciclul 1, Ziua 1)
2 până la 4	1, 8, 15	• LF r/r: 80 mg • DLBCL r/r: 160 mg	Mai puțin de 7 săptămâni	Administrați următoarea doză programată ^a
			7 până la 10 săptămâni	Administrați 10 mg (Ciclul 1, Ziua 16), apoi reluați programul de tratament planificat.
			Mai mult de 10 săptămâni	Reluare de la 0,2 mg (Ciclul 1, Ziua 1)
Întreținere	O dată la 2 săptămâni SAU	• LF r/r: 160 mg • DLBCL r/r: 320 mg	Mai puțin de 7 săptămâni	Administrați următoarea doză programată ^a
			7 până la 10 săptămâni	Administrați 10 mg (Ciclul 1, Ziua 16), apoi reluați programul de tratament planificat.

	O dată la 4 săptămâni după RC menținut timp de 9 luni		Mai mult de 10 săptămâni	Reluare de la 0,2 mg (Ciclul 1, Ziua 1)
NOTĂ: Administrați premedicații și post-medicații conform Tabelului 1. LF r/r = limfom folicular recidivat sau refractar; DLBCL r/r = limfom difuz cu celule B mari recidivat sau refractar ^a Conform Tabelului 2, reluați programul de tratament fără a omite doze.				

Gestionarea reacțiilor adverse în tratamentul pacienților cu LF r/r sau DLBCL r/r

Sindromul de eliberare a citokinelor

SEC trebuie identificat pe baza prezentării clinice (vezi pct. 4.4). Alte cauze de febră, hipoxie și hipotensiune arterială trebuie evaluate și tratate. Dacă se suspectează SEC, suspendați administrarea Ordspono până la remiterea SEC. SEC trebuie gestionat în conformitate cu recomandările din Tabelul 4. Trebuie administrată terapie de susținere pentru SEC, care poate include terapie intensivă pentru SEC severă sau care poate pune viața în pericol.

Dacă apare SEC de gradul 1 sau 3, trebuie administrate premedicații înainte de următoarea doză de Ordspono, iar pacienții trebuie monitorizați mai frecvent. Consultați Tabelul 1 pentru informații suplimentare cu privire la premedicații.

Tabelul 4: Recomandări pentru gestionarea sindromului de eliberare a citokinelor

Grad ^a	Simptome prezentate	Acțiuni
Gradul 1	Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$	- Suspendați perfuzia cu Ordspono. - Gestionați conform liniilor directe de practică curente. În cazurile de vârstă avansată, comorbidități, febră refractară la antipiretice, luați în considerare dexametazonă^b și/sau tocilizumabul^c. - Reluați când simptomele clinice de SEC se remit.^d
Gradul 2	Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ cu: Hipotensiune arterială care nu necesită vasopresoare și/sau hipoxie care necesită oxigen cu debit redus ^e prin canulă nazală sau prin menținerea unei surse de oxigen în apropierea feței	- Suspendați perfuzia cu Ordspono și administrați dexametazonă^b și/sau tocilizumab^c. - Reluați când simptomele clinice de SEC se remit.^d - Pentru următoarea doză de Ordspono, monitorizați mai frecvent și luați în considerare spitalizarea. - Pentru SEC de gradul 2 recurent, gestionați conform SEC de gradul 3.
Gradul 3	Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ cu: Hipotensiune arterială care necesită un vasopresor (cu sau fără vasopresină) și/sau hipoxie care necesită oxigen cu debit ridicat ^e prin canulă nazală, mască facială, mască fără reinhalare sau mască Venturi.	- Suspendați perfuzia cu Ordspono, administrați dexametazonă^f și/sau tocilizumab^c și administrați terapie de susținere, care poate include terapie intensivă. - Când simptomele clinice de SEC se remit, următoarea doză de Ordspono trebuie să fie

Grad ^a	Simptome prezentate	Acțiuni
		administrată la cel puțin 5 zile după doza anterioară, după cum urmează: • Spitalizați pentru următoarea doză de Ordspono. • Pentru SEC care apare în Ciclul 1, Ziua 1 sau Ciclul 1, Ziua 2, dozele de Ordspono de 0,2 mg sau respectiv 0,5 mg trebuie repetate. • Pentru SEC care apare în Ciclul 1, Ziua 8 sau mai târziu, reduceți la 50% din ultima doză administrată. • Dacă nu apare recurența, efectuați administrarea crescătoare a dozei (dacă este cazul) și continuați administrarea conform Tabelului 2. • Dacă reapare SEC, gestionați conform ghidului din acest tabel. Dacă SEC este refractar la dexametazonă și tocilizumab: • Luați în considerare un tratament alternativ anticitokine și/sau un tratament imunosupresor alternativ.
Gradul 4	Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ cu: Hipotensiune arterială care necesită mai multe vasopresoare (excluzând vasopresina) și/sau hipoxie care necesită oxigen prin presiune pozitivă (de ex., CPAP, BiPAP, intubare și ventilație mecanică).	• Întrerupeți definitiv Ordspono. • Gestionați SEC administrând dexametazonă^f și/sau tocilizumab^c și administrați terapie de susținere, care poate include terapie intensivă. Dacă SEC este refractar la dexametazonă și tocilizumab: • luați în considerare un tratament alternativ anticitokine și/sau un tratament imunosupresor alternativ.
^a	Pe baza clasificării de consens a Societății Americane pentru Transplant și Terapie Celulară (<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT</i>) pentru SEC (Lee et al., 2019).	
^b	Dexametazona trebuie administrată intravenos în doză de 10-20 mg pe zi (sau echivalent).	
^c	Tocilizumab 8 mg/kg intravenos pe parcursul a 1 oră (nu trebuie să depășească 800 mg per doză), după cum este necesar pentru gestionarea SEC.	
^d	Dacă există o amânare a dozei, consultați Tabelul 3 pentru informații privind reînceperea administrării Ordspono după amânări ale dozei.	
^e	Oxygen cu debit redus definit ca oxigen administrat la < 6 l/minut; oxigen cu debit ridicat definit ca oxigen administrat la ≥ 6 l/minut.	
^f	Dexametazona trebuie administrată intravenos în doză de 10-20 mg o dată la 6 ore.	

Toxicitate neurologică

La primul semn de toxicitate neurologică, incluzând SNCEI, luați în considerare evaluarea neurologiei și excludeți alte cauze de simptome neurologice. Furnizați terapie de susținere, care poate include terapie intensivă.

Tabelul 5 oferă recomandări de gestionare a SNCEI. Tabelul 6 include recomandările pentru gestionarea toxicității neurologice excluzând SNCEI, pe lângă alte reacții adverse.

Tabelul 5: Recomandări pentru gestionarea toxicității neurologice, incluzând SNCEI

Grad^{a,b}	Simptome la evaluare^b	Acțiuni
Gradul 1	Scor ^c ICE 7-9 sau, nivel scăzut de conștiență: se trezește spontan	Suspendați administrarea Ordspono până la remiterea SNCEI.^d • Îngrijire de susținere: ○ Monitorizarea simptomelor neurologice. ○ Luați în considerare consultul neurologic și imagistic, conform indicațiilor clinice. ○ Luați în considerare profilaxia crizelor convulsive cu medicamente non-sedative, antiepileptice (cum este leviracetamul) • Luați în considerare dexametazona. În caz de SEC concomitent, tratați și cu tocilizumab.
Gradul 2	Scor ^c ICE 3-6 sau, nivel scăzut de conștiență: se trezește la apelare vocală	Suspendați administrarea Ordspono până la remiterea SNCEI^d • Îngrijire de susținere conform Gradului 1. • 1 doză de dexametazonă 10 mg intravenos și reevaluați. Repetați o dată la 6 până la 12 ore până la remitere sau la revenirea la nivelul inițial. În caz de SEC concomitent, tratați și cu tocilizumab.^e
Gradul 3	Scor^c ICE 0-2 sau nivel scăzut de conștiență: se trezește numai la stimul tactil sau crize convulsive, dacă: • orice criză convulsivă, focală sau generalizată, care se remite rapid, sau • crize neconvulsive la electroencefalogramă (EEG), care se remit cu intervenție, sau presiune intracraniană crescută (PIC): edem focal/local la examenul neuroimagic	Opriti definitiv administrarea Ordspono. • Îngrijire de susținere conform Gradului 1. • Dexametazonă 10 mg intravenos o dată la 6 ore sau metilprednisolon 1 mg/kg intravenos o dată la 12 ore.^f În caz de SEC concomitent, tratați și cu tocilizumab.^e
Gradul 4	Scor^c ICE 0 sau nivel scăzut de conștiență, fie: • pacientul nu poate fi trezit sau necesită stimuli tactili puternici sau	Opriti definitiv administrarea Ordspono. • Luați în considerare îngrijirea în secția de terapie intensivă conform indicațiilor clinice, luați în considerare vetilarea

Grad ^{a,b}	Simptome la evaluare ^b	Acțiuni
	repetitivi pentru a se trezi, fie - stupor sau comă sau crize convulsive, fie: - criză convulsivă prelungită cu risc letal (> 5 minute), fie - crize convulsive clinice sau electrice repetitive fără revenire la nivelul inițial între acestea sau constatări motorii: - slăbiciune motorie profundă focală, cum ar fi hemipareză sau parapareză, sau presiune intracraniană crescută (PIC)/edem cerebral, cu semne/simptome cum ar fi: - edem cerebral difuz la examenul neuroimagic sau - posturi de decerebrare sau decorticare sau - paralizie a nervului cranian VI sau - papiloedem, sau - Triada Cushing	mecanică pentru protecția căilor respiratorii. - Îngrijire de susținere conform Gradului 1. - Doză mare de corticosteroizi.^{f,g} - Dacă presiunea intracraniană este crescută (PIC)/edem cerebral, urmați măsurile de îngrijire standard pentru a controla PIC; luați în considerare consultul neurochirurgical. În caz de SEC concomitent, tratați și cu tocilizumab. ^e
^a	Gradul SNCEI conform Scorului de consens ASTCT pentru SNCEI.	
^b	Gradul SNCEI este determinat după cel mai sever eveniment (scor ICE, nivel de conștientizare, crize convulsive, constatări motorii, PIC crescută/edem cerebral) care nu poate fi atribuit unei alte cauze.	
^c	Dacă pacientul poate fi trezit și poate efectua evaluarea ICE, evaluați: Orientarea (orientat privind anul, luna, orașul, spitalul + 4 puncte); Numirea („Numiți 3 obiecte”, de exemplu „Indicați ceasul, stiloul, nasturele” = 3 puncte); Îndeplinirea comenzilor (de exemplu „Arătați 2 degete” sau „Închideți ochii și scoateți limba” = 1 punct); Scris (capacitatea de a scrie o propoziție standard = 1 punct); și Atenție (numără invers de la 100 din zece în zece = 1 punct). Dacă pacientul nu poate fi trezit și nu poate efectua evaluarea ICE (SNCEI grad 4) = 0 puncte.	
^d	Dacă există o amânare a dozei, consultați Tabelul 3 pentru informații cu privire la reluarea administrării Ordspono după întârzieri ale dozei.	
^e	Tocilizumab 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (nu va depăși 800 mg/doză).	
^f	Se recomandă profilaxia antifungică la pacienții care iau corticosteroizi pentru tratamentul SEC și/sau toxicitate neurologică, conform indicațiilor clinice.	
^g	De exemplu, metilprednisolon 1000 mg/zi intravenos timp de 3 zile, urmată de o reducere treptată rapidă.	

Alte reacții adverse

Tabelul 6: Modificări ale dozei pentru alte reacții adverse

Reacție adversă	Severitate	Modificări ale dozei de Ordspono
Reacții asociate perfuziei	Gradul 2	Întrerupeți și gestionați în mod corespunzător. Reluați cu o viteză de perfuzare de 50% și creșteți după cum este tolerat.
	Gradul 3	Întrerupeți și gestionați în conformitate cu practica clinică standard. După remiterea evenimentului, așteptați 24 de ore și repetați doza (reduceți cu 50% pentru dozele ≥ 2 mg).
	Gradul 4	Opriți definitiv administrarea.
Infecții	Gradele 1 până la 4	Suspendați administrarea Ordspono la pacienții cu infecție activă până la remiterea infecției. ^a Pentru gradul 4, luați în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu Ordspono. ^a
Toxicitate neurologică excluzând SNCEI	Grad 2 ^b și 3	Suspendați administrarea Ordspono până la ameliorarea simptomelor de toxicitate neurologică la Gradul 1 sau la nivelul inițial. Furnizați terapie de susținere și luați în considerare evaluarea neurologică.
	Grad 4	Opriți definitiv administrarea Ordspono.
Sindrom de liză tumorală	Grad 3 și 4	Suspendați administrarea Ordspono și gestionați conform practicii clinice standard. După remiterea completă: - Pentru dozele $\leq 0,5$ mg, reluați de la 0,2 mg (Ciclul 1, Ziua 1). Dacă nu există recurență, continuați cu programul de administrare a dozelor conform Tabelului 2. - Pentru dozele ≥ 2 mg, reluați la 50% din ultima doză administrată. Dacă nu există recurență, continuați cu programul de administrare a dozelor conform Tabelului 2 fără a omite dozele. - Dacă reapare SLT, gestionați conform îndrumărilor din acest tabel. Mențineți cel puțin 2 zile între dozele consecutive până la sfârșitul Ciclului 1.
Neutropenie	Număr absolut de neutrofile mai mic de $0,5 \times 10^9/l$	Suspendați administrarea Ordspono până când numărul absolut de neutrofile este de $0,5 \times 10^9/l$ sau mai mare. ^a
Trombocitopenie	Număr de trombocite mai mic de $50 \times 10^9/l$	Suspendați administrarea Ordspono până când numărul de trombocite este de $50 \times 10^9/l$ sau mai mare. ^a
Alte reacții adverse	Altă reacție adversă de gradul 3	Suspendați administrarea Ordspono până la remiterea completă, remiterea la gradul 1 sau la nivelul inițial, apoi continuați administrarea dozei. ^a
	Altă reacție adversă de gradul 4	Opriți definitiv administrarea. Pacienții cu anomalii de laborator tranzitorii de gradul 4 pot relua tratamentul ^a la remiterea la gradul 1 sau la nivelul inițial.

Reacție adversă	Severitate	Modificări ale dozei de Ordspono
Reacțiile adverse au fost clasificate pe baza Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național pentru Cancer (NCI-CTCAE) versiunea 4.03 în Studiul 1333 și Versiunea 5.0 în Studiul 1625.		
^a	Dacă există o amânare a dozei, consultați Tabelul 3 pentru recomandări privind reluarea administrării Ordspono după amânări ale dozei (vezi pct. 4.2).	
^b	Tipul de toxicitate neurologică trebuie luat în considerare înainte de a decide suspendarea administrării Ordspono.	

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Ordspono nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (bilirubină totală >3 până la 10 x LSN și orice valoare a AST). Nu se pot face recomandări privind dozele pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ordspono la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Ordspono este numai pentru administrare intravenoasă după diluare.

- Primul ciclu de Ordspono se administrează sub formă de perfuzie cu durata de 4 ore. Dacă Ordspono este tolerat în Ciclu 2, Ziua 1, durata perfuziei poate fi redusă la 1 oră pentru toate dozele ulterioare. Consultați Tabelul 2.
- Ordspono trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă printr-o linie de perfuzie dedicată.
- Ordspono nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.
- Consultați Tabelul 1 pentru premedicații și post-medicații.
- Pentru dozele care nu sunt tolerate, consultați Tabelele 4, 5 și 6 pentru îndrumări privind gestionarea.

Ordspono trebuie diluat folosind o tehnică aseptică.

Pentru instrucțiuni privind diluarea Ordspono înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Materialele compatibile pentru tubulatură sunt descrise și la pct. 6. Se recomandă utilizarea unui filtru din polietersulfonă (PES) de 0,2 microni sau 5 microni.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție. Dacă o soluție de albumină (umană) este utilizată în cazurile sugerate la pct. 6.6, numele și numărul seriei trebuie înregistrate clar pentru a asigura trasabilitatea completă.

Sindromul de eliberare a citokinelor (SEC) și reacții asociate perfuziei (RAP)

Ordspono poate cauza sindrom de eliberare a citokinelor (SEC), care poate fi grav sau poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.8).

Semnele și simptomele clinice ale SEC au inclus, fără limitare, febră, hipotensiune arterială, hipoxie, tahicardie, frisoane, dispnee și cefalee. Evenimentele de SEC au apărut predominant în Ciclu 1. S-a observat o creștere tranzitorie a enzimelor hepatice la pacienții care prezintă SEC. Vezi pct. 4.2 și 4.8 pentru monitorizarea SEC și îndrumări privind tratamentul.

Trebuie inițiată terapia conform programului de administrare crescătoare a dozei, trebuie administrate premedicații pentru a reduce riscul de SEC și pacienții trebuie monitorizați în consecință pentru depistarea potențialelor SEC după Ordspono. Programul de administrare crescătoare a dozei și administrarea premedicațiilor au fost stabilite pentru a reduce riscul de SEC și trebuie respectate (vezi pct. 4.2).

Monitorizarea și gestionarea SEC

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de SEC în timpul și după administrarea Ordspono pentru gestionarea imediată și trebuie să rămână în proximitatea unei unități de îngrijire medicală calificată timp de cel puțin 24 ore după administrarea fiecărei doze din cadrul schemei de administrare crescătoare a dozelor de Ordspono și după prima doză completă. La primul semn de SEC, pacienții trebuie evaluați imediat pentru spitalizare, gestionați conform îndrumărilor furnizate în Tabelul 4 și trebuie administrată îngrijire de susținere; suspendați sau opriți definitiv administrarea Ordspono în funcție de severitate (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală imediată în cazul în care apar semne sau simptome de SEC în orice moment.

Pacienții care prezintă SEC (sau alte reacții adverse care afectează conștiința) trebuie evaluați și sfătuiți să nu conducă vehicule și să evite folosirea utilajelor grele sau potențial periculoase până la remitere (vezi pct. 4.7).

Unele manifestări ale reacțiilor asociate perfuziei (RAP) nu pot fi diferențiate clinic de manifestările de SEC. Pentru RAP, suspendați, reduceți viteza de perfuzare sau opriți definitiv administrarea Ordspono pe baza severității reacției (vezi pct. 4.2).

Infecții grave

Ordspono poate cauza infecții grave sau letale (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea și gestionarea infecțiilor grave

Pacienții trebuie monitorizați înaintea și în timpul tratamentului cu Ordspono pentru apariția infecțiilor bacteriene, fungice și a celor virale noi sau reactivate și tratați corespunzător. Ordspono nu trebuie administrat în prezența unei infecții active. Trebuie să se procedeze cu atenție atunci când se ia în considerare utilizarea Ordspono la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice. Administrați antimicrobiene profilactice, după caz.

Tratamentul profilactic pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PJP) este recomandat pentru toți pacienții. Tratamentul profilactic este recomandat pentru pacienții cu antecedente de infecții cu virusul herpetic și infecții cu citomegalovirus (CMV). Tratamentul antiviral este recomandat pentru pacienții

cu rezultat pozitiv la antigenul de suprafață al hepatitei B, anticorpul central al hepatitei B și/sau încărcătură virală măsurabilă. Administrarea intravenoasă de imunoglobulină (IG i.v.) trebuie luată în considerare conform liniilor directe.

S-a raportat neutropenie febrilă în timpul tratamentului cu Ordspono. În cazul neutropeniei febrile, pacienții trebuie evaluați pentru infecții și trebuie inițiată abordarea terapeutică conform liniilor directe locale, cu antibiotice, lichide sau alt tip de terapie de susținere.

Suspendați administrarea Ordspono sau luați în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu Ordspono în funcție de severitate (vezi pct. 4.2).

Toxicitate neurologică

În urma tratamentului cu Ordspono au apărut toxicități neurologice, cum ar fi sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (SNCEI), afazie și encefalopatie, care pot fi severe.

Monitorizarea și gestionarea toxicităților neurologice

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de toxicitate neurologică, evaluați și trebuie să li se furnizeze îngrijire de susținere; suspendați sau opriți definitiv administrarea Ordspono în funcție de severitate (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie consiliați să solicite asistență medicală dacă apar semne sau simptome de toxicitate neurologică.

Sindrom de liză tumorală (SLT)

S-a raportat SLT la pacienții cărora li se administrează odronextamab (vezi pct. 4.8). Pacienții cu povară tumorală mare, tumori care proliferază rapid sau disfuncție renală prezintă un risc mai crescut de sindrom de liză tumorală. Pacienților cu un risc crescut de SLT trebuie să li se administreze hidratare adecvată și antihyperuricemice profilactice (de exemplu, alopurinol sau rasburicază) înainte de administrarea odronextamabului.

Monitorizarea și gestionarea SLT

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de SLT, incluzând biochimia sângelui și orice anomalii trebuie gestionate cu promptitudine.

Pneumonită/Boală pulmonară interstițială (BPI)

S-a raportat pneumonită/BPI, care poate fi prezenta risc letal sau poate fi letală, la pacienții cărora li s-a administrat odronextamab și trebuie luată în considerare în cazul simptomelor respiratorii fără niciun agent patogen cauzator.

Cardul pacientului

Cardul pacientului descrie semnele și simptomele uzuale de SEC și toxicitate neurologică, inclusiv SNCEI și oferă instrucțiuni cu privire la momentul în care un pacient trebuie să solicite imediat asistență medicală. Medicul care efectuează prescrierea trebuie să discute cu pacientul despre riscurile terapiei cu Ordspono. Pacienților trebuie să li se pună la dispoziție Cardul pacientului, să li se spună să îl poarte cu ei în permanență și să îl prezinte tuturor furnizorilor lor de servicii medicale.

Imunizare

Vaccinurile vii și/sau vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Ordspono. Nu s-au efectuat studii la pacienți cărora li s-au administrat recent vaccinuri vii.

Excipienți

Acest medicament conține polisorbit 80, care poate determina reacții alergice.

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Inițierea tratamentului cu Ordspono cauzează o creștere tranzitorie a citokinelor, care poate suprima activitățile enzimei CYP450. Cel mai mare risc este în timpul Ciclului 1 la pacienții cărora li se administrează concomitent substraturi ale CYP450, în special din cele cu indice terapeutic îngust (de exemplu warfarină, ciclosporină sau teofilină). La inițierea terapiei cu Ordspono la pacienții tratați cu substraturi ale CYP450 cu indice terapeutic îngust, trebuie luată în considerare monitorizarea terapeutică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Ordspono și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză.

Sarcina

Nu sunt disponibile date provenite din utilizarea Ordspono la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii de toxicitate asupra funcției de reproducere sau dezvoltării la animale cu odronextamab. Se cunoaște că imunoglobulina G (IgG) umană traversează placenta; prin urmare, odronextamabul are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pe baza mecanismului său de acțiune, odronextamabul poate provoca vătămarea fătului, inclusiv limfocitopenia celulelor B, atunci când este administrat unei femei însărcinate (vezi pct. 5.1). Ordspono nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu există informații privind prezența odronextamabului în laptele uman, efectele asupra sugarului alăptat sau efectele asupra producției de lapte. Este cunoscut faptul că IgG umană poate fi secretată în laptele uman. Femeile trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu Ordspono și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză, din cauza riscului potențial de reacții adverse grave la copilul alăptat.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul odronextamabului asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra organelor reproducătoare masculine sau feminine sau asupra parametrilor fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ordspono are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă SEC (sau alte reacții adverse care afectează conștiința) trebuie evaluați și sfătuiți să nu conducă vehicule și să evite folosirea utilajelor grele sau potențial periculoase până la remitere.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost sindromul de eliberare de citokine (54%), neutropenia (41%), pirexia (39%), anemia (38%), trombocitopenia (27%), diareea (24%) și COVID-19 (22%).

Cele mai frecvente reacții adverse severe [grad ≥ 3 conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național pentru Cancer (NCI CTCAE)] au fost neutropenie (34%), anemie (19%), trombocitopenie (13%), limfopenie (12%), pneumonie (10%), leucopenie (9%), COVID-19 (8%), hipokaliemie (6%) și hiperglicemie (5%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost sindromul de eliberare a citokinelor (14%), pneumonie (9%), COVID-19 (9%) și pirexie (6%).

Frecvența întreruperii perfuziei cu Ordspono din cauza unei reacții adverse a fost de 16%. Frecvența întreruperii tratamentului din cauza unei reacții adverse a fost de 14%. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întrerupere au fost COVID-19 (2,4%), pneumonia (1,3%) și encefalopatia (0,8%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Dacă nu se specifică altfel, frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse de orice cauză identificate la o populație de 372 de pacienți cărora li s-a administrat odronextamab în monoterapie în două studii în regim deschis, multicentrice (Studiul 1333 și Studiul 1625), incluzând 153 de pacienți cu LF r/r și 219 pacienți cu DLBCL r/r. Expunerea mediană la odronextamab a fost de 20,4 săptămâni (interval: 0,4 până la 195,7 săptămâni) (vezi pct. 5.1).

În timpul dezvoltării au fost utilizate două scheme diferite de administrare crescătoare a dozelor. Schema de administrare crescătoare a dozelor a fost modificată pentru a reduce riscul de SEC după ce au fost înrolați 175 de pacienți (74 cu LF r/r și 101 cu DLBCL r/r). Datele pentru SEC și RAP sunt raportate la 197 de pacienți (79 cu LF r/r și 118 cu DLBCL r/r) cărora li s-a administrat schema recomandată de administrare crescătoare a dozelor.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în Tabelul 7 în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (SOC) și categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) și termenul preferat.

Tabelul 7: Reacții adverse la pacienții tratați cu Ordspono

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe termen preferat	Toate gradele	Gradul 3 sau 4
Infecții și infestări		
Infecție cu COVID-19 ^a	Foarte frecvente	Frecvente
Pneumonie ^b	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecție cu citomegalovirus ^c	Foarte frecvente	Frecvente
Infecție a tractului respirator superior ^d	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Infecție a tractului urinar	Foarte frecvente	Frecvente
Infecție cu virusul herpetic ^e	Foarte frecvente	Frecvente
Infecție a tractului respirator ^f	Frecvente	Frecvente
Infecție fungică ^g	Frecvente	Mai puțin frecvente
Sinuzită	Frecvente	Mai puțin frecvente
Septicemie ^h	Frecvente	Frecvente
Bacteriemie	Frecvente	Frecvente

Tulburări hematologice și limfatice		
Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Neutropenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Trombocitopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Frecvente
Limfopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Neutropenie febrilă	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar		
Sindromul de eliberare a citokinelor ⁱ	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		
Hipokaliemie	Foarte frecvente	Frecvente
Scădere a pozei de mâncare	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hiperglicemie	Foarte frecvente	Frecvente
Hiponatremie	Foarte frecvente	Frecvente
Hipofosfatemie	Foarte frecvente	Frecvente
Hipomagneziemie	Frecvente	Neraportate
Hipoalbuminemie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Sindrom de liză tumorală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice		
Insomnie	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Modificări ale stării mentale ^j	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		
Cefalee	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Neuropatie periferică	Frecvente	Mai puțin frecvente
Afazie ^k	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Neurotoxicitate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Sindrom de neurotoxicitate asociată celulelor efectoare imune ^l	Mai puțin frecvente	Neraportate
Tulburări cardiace		
Tahicardie	Frecvente	Frecvente
Tulburări vasculare		
Hipotensiune arterială	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Tuse	Foarte frecvente	Neraportate
Dispnee	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Boală pulmonară interstițială	Frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale		
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente
Grețuri	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Durere abdominală ^m	Foarte frecvente	Frecvente

Constipație	Foarte frecvente	Neraportate
Vărsături	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat		
Erupție cutanată tranzitorie ⁿ	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Durere musculo-scheletică	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Pirexie	Foarte frecvente	Frecvente
Oboseală ^o	Foarte frecvente	Frecvente
Edem ^p	Foarte frecvente	Frecvente
Investigații diagnostice		
Creștere a alanin aminotransferazei	Foarte frecvente	Frecvente
Creștere a aspartat aminotransferazei	Foarte frecvente	Frecvente
Creștere a gama-glutamilttransferazei	Frecvente	Frecvente
Creștere a bilirubinei sanguine	Frecvente	Frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		
Reacție legată de perfuzie ⁱ	Foarte frecvente	Frecvente
Reacțiile adverse au fost clasificate pe baza Criteriilor de terminologie comună privind evenimentele adverse ale Institutului Național pentru Cancer (NCI-CTCAE) versiunea 4.03 în studiul 1 333 și versiunea 5.0 în studiul 1 625. SEC a fost clasificat folosind criteriile de consens ale Asociației Americane pentru Transplant și Terapie Celulară (ASTCT) (Lee et al., 2019). ^a Include COVID-19 și pneumonia COVID-19. ^b Include pneumonia bacteriană, fungică și virală, inclusiv CMV și PJP. ^c Include infecțiile cu CMV, reactivările și viremia. ^d Include rinofaringita, infecția tractului respirator superior și infecția virală a tractului respirator superior. ^e Include infecția cu virusul herpetic și herpes zoster. ^f Include infecții bacteriene și virale. ^g Include infecții fungice sistemice, ale mucoaselor și ale pielii. ^h Include septicemia bacteriană, septicemia pseudomonală, septicemia și șocul septic. ⁱ Evenimentele SEC și RAP au fost raportate la latitudinea investigatorului cu ghidare în funcție de momentul apariției de la începutul perfuziei. Datele pentru aceste evenimente sunt raportate la pacienții tratați cu schema recomandată de administrare crescătoare a dozei (N=197). ^j Include modificări ale stării mentale, tulburări cognitive, encefalopatie, somnolență, stare de confuzie, tulburări de atenție și dezorientare. ^k Include afazie și dizartrie. ^l Evaluarea scorului encefalopatiei asociate celulelor efectoare imune (ECFI) nu s-a efectuat sistematic. ^m Include distensia abdominală, disconfortul abdominal, durerea abdominală, durerea abdominală inferioară și durerea abdominală superioară. ⁿ Include dermatită, eritem, erupție maculo-papulară, erupție pruritică și erupție cutanată toxică. ^o Include astenie, oboseală, stare generală de rău și letargie. ^p Include edem localizat, edem generalizat și edem pulmonar.		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul de eliberare a citokinelor (SEC)

La pacienții cu LF r/r tratați cu schema recomandată de administrare crescătoare a dozei, rata de SEC a fost de 58%, inclusiv SEC de gradul 1 (47%), SEC de gradul 2 (10%) și SEC de gradul 3 (1,3%). SEC

recurent a apărut la 32% dintre pacienții cu LF r/r. La pacienții cu DLBCL r/r tratați cu schema recomandată de administrare crescătoare a dozelor, rata de SEC a fost de 52%, inclusiv SEC de gradul 1 (35%), SEC de gradul 2 (16%) și SEC de gradul 3 (0,8%). SEC recurent a apărut la 20% dintre pacienții cu DLBCL r/r.

La pacienții cu LF r/r sau DLBCL r/r (combinat) tratați cu schema recomandată de administrare crescătoare a dozelor, 24% au prezentat SEC după Ciclul 1, Ziua 1 sau 2, 29% au prezentat SEC după Ciclul 1, Ziua 8 sau 9 și 26% au prezentat SEC după Ciclul 1, Ziua 15 sau 16. Începând cu Ciclul 2, 22% dintre pacienți au prezentat SEC. Începând cu Ciclul 3, 4,6% dintre pacienți au prezentat SEC. În urma continuării administrării dozei de Ordspono, incidența și severitatea SEC au scăzut.

Dintre pacienții care au prezentat SEC, 96% au prezentat un eveniment de SEC inițial în timpul administrării crescătoare a dozei sau la prima doză de 80 mg pentru LF r/r sau doza de 160 mg pentru DLBCL r/r; 3,7% au prezentat primul eveniment de SEC după a doua doză de 80 mg pentru LF r/r sau doza de 160 mg pentru DLBCL r/r.

Timpul median până la debutul SEC de la sfârșitul perfuziei pentru toate dozele în grupul combinat de pacienți tratați cu schema recomandată de administrare crescătoare a dozelor a fost de 19,8 ore (interval: -3,4 ore până la 9 zile). Timpul median până la debutul SEC de la sfârșitul perfuziei în Ciclul 1, Ziua 1 sau Ziua 2 a fost de 6 ore (interval: -2,4 ore până la 4 zile), în Ciclul 1, Ziua 8 sau Ziua 9 a fost de 22 de ore (interval: 3,7 ore până la 5 zile), iar în Ciclul 1, Ziua 15 sau Ziua 16 a fost de 22 de ore (interval: -3,4 ore până la 9 zile). Enzimele hepatice crescute tranzitoriu (ALT sau AST >3 x LSN) au fost concomitente cu SEC la 6,5% dintre pacienții cu SEC. Un pacient (0,5%) a întrerupt din cauza SEC.

99% dintre evenimentele de SEC s-au remis, iar durata mediană a SEC a fost de 2 zile (interval: 1 până la 10 zile).

La 24% dintre pacienții tratați cu schema recomandată de administrare crescătoare a dozelor li s-a administrat tocilizumab, la 26% li s-a administrat corticosteroizi și la 13% s-au administrat tocilizumab și corticosteroizi pentru tratarea SEC.

Spitalizările din cauza SEC la pacienții tratați cu schema recomandată de administrare crescătoare a dozelor au avut loc la 14% dintre pacienți, iar durata mediană a fost de 2,0 zile (interval: 1,0 până la 9,0 zile).

Infecții grave

Dintre cei 153 de pacienți cu LF r/r cărora li s-a administrat Ordspono, infecțiile grave au apărut la 44%, cu infecții de gradul 3 la 27% și infecții de gradul 4 la 2,6% dintre pacienți. Infecțiile care au fost letale în decurs de 90 de zile de la ultima doză au apărut la 8% (13/153) dintre pacienți, iar dintre aceste infecții, 62% (8/13) au fost cauzate de infecția cu COVID-19. Cele mai frecvente infecții grave de gradul 3 sau mai mare au fost COVID-19 (9%), pneumonie (8%), pneumonie COVID-19 (7%), infecție cu citomegalovirus (3,3%), infecție a tractului urinar (2,6%), septicemie (2,6%) și reactivarea infecției cu citomegalovirus (2,0%).

Dintre cei 219 pacienți cu DLBCL r/r cărora li s-a administrat Ordspono, infecțiile grave au apărut la 33%, cu infecții de gradul 3 la 20% și infecții de gradul 4 la 0,9% dintre pacienți. Infecțiile care au fost letale în decurs de 90 de zile de la ultima doză au apărut la 9% (19/219) dintre pacienți, iar dintre aceste infecții, 42% (8/19) au fost cauzate de infecția cu COVID-19. Cele mai frecvente infecții grave de gradul 3 sau mai mare au fost pneumonie (10%), COVID-19 (6%), pneumonie *Pneumocystis jirovecii* (3,7%), septicemie (3,2%) și pneumonie COVID-19 (2,7%).

Toxicitate neurologică

În rândul a 372 pacienți cu LF r/r sau DLBCL r/r, cărora li s-a administrat ORDSPONO, cele mai frecvente toxicități neurologice de orice grad au fost cefaleea (13%), amețea (8%), anxietatea (4,3%)

și starea de confuzie (3,5%), și encefalopatia (3%). Au apărut reacții adverse neurologice de gradul 3 sau 4 la 7% dintre pacienți. S-a raportat un eveniment de SNCEI (gradul 2) la un pacient (0,3%).

Sindrom de liză tumorală

În rândul a 372 pacienți cu LF r/r sau DLBCL r/r cărora li s-a administrat ORDSPONO, s-a raportat SLT la 0,5% dintre pacienți (N=2), ambele evenimente au fost de gradul 3. Pentru aceste evenimente, debutul SLT a fost în Ziua 2 și Ziua 7 și ambele s-au remis în decurs de 2 zile.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienții care au luat Ordspiono s-a raportat supradozaj la o doză mai mult decât dublul dozei recomandate. Unii dintre acești pacienți au manifestat simptome în concordanță cu riscurile cunoscute ale Ordspiono (vezi pct. 4.8). În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie instituit tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici; alți anticorpi monoclonali și conjugați anticorp - medicament, codul ATC: L01FX34

Mecanism de acțiune

Odronextamabul este un anticorp bispecific uman pe bază de IgG4 care se leagă de CD20, un antigen de suprafață al celulelor B prezent pe celulele B normale și maligne și CD3, un antigen al celulelor T asociat cu complexul receptorului de celule T. Cuplarea simultană a ambelor brațe de odronextamab duce la formarea unei sinapse între celula T și celula care exprimă CD20, ceea ce duce la activarea celulelor T și la generarea răspunsului polyclonal al celulelor T citotoxice, ceea ce duce la liza redirectionată a celulelor țintă, inclusiv a celulelor B maligne.

Efecte farmacodinamice

Numărul de celule B circulante

După administrarea dozelor recomandate de odronextamab, valorile mediane ale celulele B circulante au scăzut până la niveluri nedetectabile (<1 celule/microlitru) până în Săptămâna 4 (Ciclul 2, Ziua 1, după prima doză de 80 mg pentru LF r/r sau doza de 160 mg pentru DLBCL r/r) administrate la pacienții care au avut celule B detectabile la momentul inițial. Depleția celulelor B a fost susținută în timp ce pacienții au rămas sub tratament.

Concentrația de citokine

S-au măsurat concentrațiile de citokine (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α și IFN- γ) din ser. Creșterea tranzitorie a citokinelor circulante a fost observată la niveluri de doză de 0,2 mg și mai mari. După administrarea schemei recomandate de administrare crescătoare a dozei pentru odronextamab, s-a observat cea mai mare creștere a concentrațiilor de citokine sistemice în decurs de 24 de ore după

fiecare perfuzie intravenoasă în Ciclul 1, observată de obicei în primele două săptămâni. Concentrațiile crescute de citokine au revenit în general la nivelul inițial înainte de următoarea perfuzie în timpul perioadei de administrare crescătoare a dozei (Ciclul 1). S-a observat eliberarea limitată de citokine după dozele ulterioare.

Imunogenitate

În timpul tratamentului din Studiul 1 625 și Studiul 1 333, au fost detectați anticorpi anti-odronextamab (AAM) la 1,5% (6/400) dintre pacienți. Nu s-au observat anticorpi neutralizanți. Nu s-au observat dovezi ale impactului AAM asupra farmacocineticii sau siguranței, însă datele sunt încă limitate.

Eficacitate și siguranță clinică

Limfom folicular recidivant sau refractar (LF r/r)

Eficacitatea Ordspono a fost evaluată la 128 de pacienți cu LF r/r (pe baza Clasificării OMS 2017) într-un studiu în regim deschis, multicentric, nerandomizat, cu cohorte multiple: Studiul 1625. Studiul a inclus pacienți adulți cu limfom folicular de grad 1-3a confirmat histologic, a căror boală a recidivat sau a devenit refractară după cel puțin 2 linii anterioare de terapie sistemică, inclusiv un anticorp anti-CD20 și un agent alchilant. Acest studiu a inclus pacienți cu o funcționare adecvată a măduvei osoase și a organelor. Studiul a exclus pacienții cu implicare a sistemului nervos central (SNC) sau cu transplant alogen anterior de celule stem.

După administrarea crescătoare a dozei în Ciclul 1, pacienții au fost tratați cu Ordspono 80 mg săptămânal până la sfârșitul Ciclului 4, urmat de 160 mg o dată la 2 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Pacienții care au menținut răspunsul complet (RC) timp de 9 luni au trecut de la administrarea dozei de întreținere de 160 mg o dată la 2 săptămâni la 160 mg o dată la 4 săptămâni.

Dintre cei 128 de pacienți cu LF r/r din Studiul 1625, vârsta mediană a fost de 61 de ani (interval: 22 până la 84), 38% au avut vârsta de 65 de ani sau peste, 53% au fost bărbați, 62% au fost caucazieni, 27% au fost asiatici, 51% cu Status de performanță al Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*, ECOG PS) 0 și 48% cu ECOG PS 1. Numărul median de terapii anterioare a fost de 3 (interval 2 până la 13), 72% dintre pacienți au avut boală refractară la ultima linie de terapie, 74% au fost refractari la un anticorp anti-CD20 într-o linie de terapie anterioară și 42% au fost dublu refractari (la anticorpul anti-CD20 și la agenții alchilanți) în oricare dintre liniile de terapie. La paisprezece la sută dintre pacienți s-a administrat anterior un inhibitor al PI3K, la 13% s-a administrat anterior lenalidomidă în asociere cu rituximab, 26% au avut un scor al Indicelui internațional de prognostic pentru limfom folicular (FLIPI) de 2 (intermediar), iar 58% au avut un scor FLIPI de 3 până la 5 (ridicat), 14% au avut boală masivă, 49% au prezentat progresia bolii în decurs de 24 de luni (POD24) și 30% au avut anterior un transplant de celule stem hematopoietice (HSCT).

Eficacitatea a fost stabilită pe baza criteriului final de evaluare primar privind eficacitatea reprezentat de rata de răspuns obiectiv (RRO) și a criteriului final de evaluare secundar reprezentat de durata răspunsului (DR), evaluate de o comisie centrală independentă de analiză (CIA), utilizând criteriile Lugano din 2014 (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu LF r/r în studiul 1625

Criterii finale de evaluare privind eficacitatea	Ordspono (N=128)
Rata de răspuns obiectiv % (n) (ÎI 95%)	80% (103) (73, 87)
Rata de răspuns complet (RC), % (n) (ÎI 95%)	73% (94) (65, 81)

Criterii finale de evaluare privind eficacitatea	Ordspono (N=128)
Rata de răspuns parțial (PR), % (n) (Î 95%)	7% (9) (3,3, 13)
Durata răspunsului (DR)^a	N=103
Pacienți cu eveniment, % (n)	42% (43)
Mediana, luni (Î 95%)	23 (18, NE)
Durata răspunsului complet (DRC)^b	N=94
Pacienți cu eveniment, % (n)	38% (36)
Mediana, luni (Î 95%)	25 (20, NE)
Î = interval de încredere; NE = neestimabil. ^a DR este definită ca timpul de la apariția inițială a unui RP sau RC documentat până când pacientul manifestă un eveniment (progresie documentată a bolii sau decesul din orice cauză, oricare dintre acestea survine mai întâi). ^b DRC este definit ca timpul de la apariția inițială a unui RC documentat până când pacientul manifestă un eveniment (progresie documentată a bolii sau decesul din orice cauză, oricare dintre acestea survine mai întâi).	

Prima evaluare a răspunsului a avut loc la 12 săptămâni. Perioada mediană până la primul răspuns a fost de 2,7 luni (interval: 1,8 până la 7,9 luni), iar perioada mediană până la primul răspuns complet a fost de 2,7 luni (interval: 2,3 până la 7,9 luni).

Urmărirea mediană pentru DR a fost de 17,6 luni (Î 95%: 14,8, 29 luni).

Limfom difuz cu celule B mari recidivat sau refractar (DLBCL r/r)

Eficacitatea Ordspono a fost evaluată la 187 de pacienți cu DLBCL r/r (pe baza Clasificării OMS 2017) în două studii în regim deschis, multicentrice, nerandomizate, cu cohorte multiple: Studiul 1625 (n=127) și Studiul 1333 (n=60). Ambele studii au inclus pacienți adulți cu DLBCL r/r după cel puțin 2 linii anterioare de terapie sistemică, inclusiv un anticorp anti-CD20 și un agent alchilant. Studiul 1333 a inclus pacienți care au progresat după terapia CAR-T. Ambele studii au inclus pacienți cu funcționare adecvată a măduvei osoase și a organelor. Ambele studii au exclus pacienții cu implicare a sistemului nervos central (SNC) sau cu transplant alogen anterior de celule stem.

După administrarea crescătoare a dozei în Ciclul 1, pacienții au fost tratați cu Ordspono 160 mg săptămânal până la sfârșitul Ciclului 4, urmat de 320 mg o dată la 2 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Pacienții la care s-a menținut RC timp de 9 luni au trecut de la 320 mg o dată la 2 săptămâni la 320 mg o dată la 4 săptămâni.

Studiul 1625: DLBCL r/r neexpuși la terapia CAR-T

Dintre cei 127 de pacienți cu DLBCL r/r din Studiul 1625, vârsta mediană a fost de 67 de ani (interval: 24 până la 88), 57% au avut vârsta de 65 de ani sau peste, 60% au fost bărbați, 48% au fost caucazieni, 42% au fost asiatici, 32% cu ECOG PS 0 și 68% cu ECOG PS 1. Numărul median de terapii anterioare a fost de 2 (interval: 2 până la 8). Diagnosticul a fost DLBCL de novo în cazul a 76%, DLBCL s-a transformat din limfom indolent în cazul a 19%, iar transformarea lui Richter în cazul a 6%. Dintre acești pacienți, 87% au avut o boală refractară la ultima linie de terapie, 55% au avut boală refractară primară, 91% au avut DLBCL nespecificat altfel (NOS), 9% au avut limfom cu celule B de grad înalt cu rearanjamente la nivelul genelor cu dublă lovitură sau triplă lovitură (MYC cu rearanjamente la nivelul BCL2 și/sau BCL6), 56% au avut un Indice internațional de prognostic (IPI) de 3 (ridicat intermediar) până la 5 (ridicat), 44% au avut DLBCL activat asemănător celulelor B/DLBCL (ABC) neasemănător celulelor B centrale germinale (non-GCB), 78% au fost refractari la un anticorp anti-CD20 într-o linie de terapie anterioară, 65% au fost dublu refractari (la anticorpii anti-CD20 și agenții alchilanți) în orice linie de terapie, iar 17% au avut HSCT anterior.

Eficacitatea a fost stabilită pe baza criteriului final de evaluare primar privind eficacitatea reprezentat de rata de răspuns obiectiv (RRO) și a criteriului final de evaluare secundar reprezentat de durata răspunsului (DR), evaluată de o comisie centrală independentă de analiză (CIA), utilizând criteriile Lugano din 2014 (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu DLBCL r/r în Studiul 1625

Criterii finale de evaluare privind eficacitatea	Ordspono (N=127)
Rata de răspuns obiectiv % (n) (Î 95%)	52% (66) (43, 61)
Rata de răspuns complet (RC), % (n) (Î 95%)	31% (40) (24, 40)
Rata de răspuns parțial (PR), % (n) (Î 95%)	20% (26) (14, 29)
Durata răspunsului (DR)^a	N=66
Pacienți cu eveniment, % (n)	61% (40)
Mediana, luni (Î 95%)	11 (5, 25)
Durata răspunsului complet (DRC)^b	N=40
Pacienți cu eveniment, % (n)	50% (20)
Mediana, luni (Î 95%)	18 (10, NE)
Î = interval de încredere; K-M = Kaplan-Meier; NE = neestimabil.	
^a DR este definită ca timpul de la apariția inițială a unui RP sau RC documentat până când pacientul manifestă un eveniment (progresie documentată a bolii sau decesul din orice cauză, oricare dintre acestea survine mai întâi).	
^b DRC este definit ca timpul de la apariția inițială a unui RC documentat până când pacientul manifestă un eveniment (progresie documentată a bolii sau decesul din orice cauză, oricare dintre acestea survine mai întâi).	

Prima evaluare a răspunsului a avut loc la 12 săptămâni. Perioada mediană până la primul răspuns a fost de 2,6 luni (interval: 0,8 până la 6,4 luni), iar perioada mediană până la primul răspuns complet a fost de 2,6 luni (interval: 1,4 până la 8,1 luni).

Urmărirea mediană pentru DR a fost de 30 luni (Î 95%: 14,7, 32,2 luni).

Studiul 1333: DLBCL r/r după terapia CAR-T

În Studiul 1333, din cei 60 de pacienți cu DLBCL r/r care au prezentat recidivă sau au fost refractari la terapia CAR-T, vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 27 până la 82), 45% au avut vârsta de 65 de ani sau peste, 65% au fost bărbați, 77% au fost caucazieni, 3,3% au fost de culoare neagră, 8% au fost asiatici, 23% cu ECOG PS 0 și 77% cu ECOG PS 1. Numărul median de terapii sistemice anterioare a fost de 3 (interval: 2 până la 9), iar 72% au fost refractari la CAR-T pentru orice linie de terapie.

Eficacitatea a fost stabilită pe baza criteriului final de evaluare primar privind eficacitatea reprezentat de rata de răspuns obiectiv (RRO) și a criteriului final de evaluare secundar reprezentat de durata răspunsului (DR), evaluată de o comisie centrală independentă de analiză (CIA), utilizând criteriile Lugano din 2014 (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu DLBCL r/r în studiul 1333

Criterii finale de evaluare privind eficacitatea	Ordspono (N=60)
Rata de răspuns obiectiv (RRO) % (n) (Î 95%)	48% (29) (35, 62)
Răspuns complet (RC), % (n)	32% (19)

(Î 95%)	(20, 45)
Răspuns parțial (RP), % (n)	17% (10)
(Î 95%)	(8, 29)
Durata răspunsului (DR)^a	N=29
Pacienți cu eveniment, % (n)	38% (11)
Mediana, luni (Î 95%)	15 (3, NE)
Î = interval de încredere; K-M = Kaplan-Meier; NE = neestimabil. ^a DR este definită ca timpul de la apariția inițială a unui RP sau RC documentat până când pacientul manifestă un eveniment (progresie documentată a bolii sau decesul din orice cauză, oricare dintre acestea survine mai întâi).	

Durata mediană a urmăririi pentru DR a fost de 15 luni (Î 95%: 4,3, 16,3 luni).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ordspono la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul neoplaziilor cu celule B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) odronextamabului a fost caracterizată la pacienții cu limfom non-Hodgkin cu celule B (B-NHL) într-un interval de doze cuprins între 0,03 mg și 320 mg după perfuzia intravenoasă. În timpul perioadei de administrare crescătoare a dozei, eliminarea odronextamabului depinde de concentrație și timp. Pe măsură ce nivelurile dozei cresc odată cu continuarea tratamentului la ≥ 80 mg, profilul FC al odronextamabului devine liniar și proporțional cu doza la starea de echilibru. Parametrii de expunere la doze ≥ 80 mg au fost aproximativ proporționali cu doza (vezi Tabelul 11). FC a fost similară la toate grupele de pacienți cu B-NHL evaluate.

Tabelul 11: Parametrii de expunere preconizați ai dozei recomandate pentru odronextamab

	C_{max} (mg/l)^a	C_{min} (mg/l)^a	ASC_τ (mg*zi/l)^{a,b}
Limfom folicular			
80 mg săptămânal (Săptămâna 12, Ciclu 4, Ziua 15)	44,7 (18,4, 71,4)	28,8 (8,55, 47,9)	238 (88,1, 389)
160 mg o dată la 2 săptămâni (stare de echilibru, Săptămânile 24-26)	67,9 (29,8, 105)	32,6 (6,95, 55,6)	600 (216, 954)
Limfom difuz cu celule B mari			
160 mg săptămânal (Săptămâna 12, Ciclu 4, Ziua 15)	98,2 (49,2, 151)	66,9 (27,6, 103)	544 (254, 825)
320 mg o dată la 2 săptămâni (stare de echilibru, Săptămânile 24-26)	147 (82,2, 223)	77,9 (35,2, 126)	1380 (672, 2090)
^a Valorile sunt mediana și percentila 5 și 95 dintr-o simulare cu 507 subiecți cu B-NHL.			
^b ASC _τ pentru intervalul de administrare a dozei specificat.			

Distribuție

Media geometrică estimată (CV%) a volumului de distribuție la starea de echilibru ($V_{d_{ss}}$) a odronextamabului este de 9,34 l (CV% 48,5).

Metabolizare

Se preconizează că odronextamabul va fi metabolizat în peptide mici prin căi catabolice.

Eliminare

Eliminarea odronextamabului este mediată de două procese paralele, un proces catabolic liniar, nesaturabil și o cale mediată țintă neliniară, saturabilă, cu un clearance mai mare la doze mai mici.

După administrarea ultimei doze de 160 mg o dată la 2 săptămâni la starea de echilibru, timpul până la atingerea limitei inferioare de cuantificare (LLOQ, 0,00313 mg/l) a fost de 19 săptămâni, iar timpul până la atingerea a 1% din C_{max} mediană a dozei de 160 mg o dată la 2 săptămâni a fost de 12 săptămâni.

După administrarea ultimei doze de 320 mg o dată la 2 săptămâni la starea de echilibru, timpul până la atingerea LLOQ (0,00313 mg/l) a fost de 24 de săptămâni, iar timpul până la atingerea a 1% din C_{max} mediană a dozei de 320 mg o dată la 2 săptămâni a fost de 16 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe relevante clinic în ceea ce privește expunerea la odronextamab pe baza vârstei (22 până la 89 de ani; N=507), sexului, rasei [caucazian (N=316), asiatic (N=129) sau de culoare neagră (N=7)], greutatei corporale, insuficienței renale sau insuficienței hepatice ușoare până la moderate.

Insuficiență renală

Analiza farmacocinetică populațională a odronextamabului a arătat că clearance-ul creatininei (ClCr) nu afectează farmacocinetica odronextamabului. Nu s-au observat diferențe relevante clinic în ceea ce privește expunerea la odronextamab la pacienții cu funcție renală normală și cu insuficiență renală ușoară (N=178; ClCr ≥ 60 până la <90 ml/min), moderată (N=110; ClCr ≥ 30 până la <60 ml/min) și severă (N=4; ClCr ≥ 15 până la <30 ml/min).

Insuficiență hepatică

Nu s-au observat diferențe relevante clinic în ceea ce privește expunerea la odronextamab la pacienții cu funcție hepatică normală și cu insuficiență hepatică ușoară (N=78; bilirubină totală $>LSN$ până la $1,5 \times LSN$ sau AST $>LSN$) și moderată (N=5; bilirubină totală $>1,5$ până la $3 \times LSN$ și orice valoare a AST). Efectele insuficienței hepatice severe (bilirubina totală >3 până la $10 \times LSN$ și orice valoare a AST) asupra FC odronextamabului nu sunt cunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate sau genotoxicitate cu odronextamab.

Nu s-au efectuat studii specifice pentru a evalua efectele potențiale ale odronextamabului asupra fertilității. Nu s-au observat efecte adverse asupra organelor reproducătoare masculine sau feminine și nici efecte asupra analizei spermei sau ciclicității menstruale în cadrul unui studiu de toxicologie cu doze repetate de 16 săptămâni la maimuțele cynomolgus.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra dezvoltării la animale cu odronextamab. Pe baza mecanismului său de acțiune, odronextamabul poate cauza limfocitopenie fetală cu celule B, care poate fi dăunătoare fătului și SEC tranzitoriu, care poate fi dăunător pentru menținerea sarcinii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat
Zaharoză
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

Soluție diluată

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru soluția perfuzabilă Ordspono diluată, după cum urmează:

- la frigider (2°C până la 8°C) pentru toate dozele, timp de până la 24 de ore.
- la temperatura camerei (20°C până la 25°C) timp de până la 6 ore pentru doza de 0,2 mg cu albumină (umană).
- la temperatura camerei (20°C până la 25°C) timp de până la 12 ore pentru doze de 0,5 mg sau mai mari.

Eliminați soluția perfuzabilă diluată dacă durata de depozitare depășește aceste limite.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore, la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon din sticlă transparentă de tip I de 2 ml cu dop gri de clorobutil cu înveliș și capsă de sigilare din aluminiu cu capac detașabil de culoare albastru închis conținând 2 mg de odronextamab.

Ambalaj cu un flacon.

80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

4 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon din sticlă transparentă de tip I de 10 ml cu dop gri de clorobutil cu înveliș și capsă de sigilare din aluminiu cu capac detașabil de culoare verde deschis conținând 80 mg de odronextamab.

Ambalaj cu un flacon.

320 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

16 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon din sticlă transparentă de tip I de 20 ml cu dop gri de clorobutil cu înveliș și capsă de sigilare din aluminiu cu capac detașabil de culoare albă conținând 320 mg de odronextamab.

Ambalaj cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții generale

Trebuie respectată tehnica aseptica adecvată pe tot parcursul manipulării acestui medicament. Ordspono nu conține conservant și este destinat exclusiv administrării unei doze unice. Eliminați orice cantitate neutilizată rămasă în flacon. A nu se agita.

Instrucțiuni de diluare

Inspectați vizual pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare înainte de administrare. Ordspono este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal. Eliminați flaconul dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.

Prepararea dozei de 0,2 mg

- Preparați albumina (umană) în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-o pungă pentru administrare intravenoasă [clorură de polivinil (PVC) sau poliolefină (PO)] de 100 ml, conform Tabelului 12 de mai jos.
 - **Notă:** Albumina (umană) este necesară numai pentru doza de 0,2 mg pentru a preveni adsorbția odronextamabului în filtrul intravenos. Când se utilizează albumina (umană), vă rugăm să consultați Trasabilitatea de la pct. 4.4.
- Concentrația finală de albumină (umană) trebuie să fie de 0,04%.

Tabelul 12: Exemple de concentrație și volume de albumină (umană) necesare pentru doza de 0,2 mg

Concentrația de albumină (umană) ^a	Volumul de albumină (umană) pentru adăugarea la 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pungă de perfuzie
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
^a Albumină (umană): utilizați concentrația conform disponibilității locale. Exemplele includ, fără limitare, următoarele concentrații: 5%, 20% sau 25%.	

- Amestecați albumina (umană) și soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) prin răsturnare ușoară. A nu se agita.

- Luați 1 flacon de Ordspano 2 mg.
- Extrageți 0,1 ml din flaconul Ordspano de 2 mg folosind o seringă de 1 ml și adăugați cantitatea în punga intravenoasă de 100 ml preparată.
- Amestecați soluția diluată prin răsturnare ușoară. A nu se agita.

Prepararea dozei de 0,5 mg

- Luați o pungă pentru administrare intravenoasă (PVC sau PO) de 50 ml care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Luați 1 flacon de Ordspano 2 mg.
- Extrageți 0,25 ml din flaconul Ordspano de 2 mg folosind o seringă de 1 ml și adăugați cantitatea în punga intravenoasă de 50 ml.
- Amestecați soluția diluată prin răsturnare ușoară. A nu se agita.

Prepararea unei doze de 1 mg sau mai mare

- Luați o pungă pentru administrare intravenoasă (PVC sau PO) de 50 sau 100 ml care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Luați numărul necesar de flacoane și extrageți volumul corespunzător de Ordspano.
 - Consultați Tabelul 13 pentru volumul specific pentru doza dorită.
 - Consultați Tabelul 14 pentru volumul specific pentru modificările dozei (vezi pct. 4.2).
- Adăugați volumul corespunzător de Ordspano în punga pentru administrare intravenoasă.
- Amestecați soluția diluată prin răsturnare ușoară. A nu se agita.

Tabele rezumative pentru diluare înainte de administrare

Tabelul 13: Volume de Ordspano pentru adăugarea la punga de perfuzie (doze standard)

Doza de Ordspano (mg)	Cantitatea de Ordspano per flacon (mg)	Concentrația flaconului (mg/ml)	Volumul total de Ordspano pentru prepararea dozei (ml)	Albumina (umană) necesară	Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), volum pungă de perfuzie (PO sau PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Da	100
0,5	2	2	0,25	Nu	50
2	2	2	1	Nu	50 sau 100
10	2	2	5	Nu	50 sau 100
80	80	20	4	Nu	50 sau 100
160	80	20	8	Nu	50 sau 100
320	320	20	16	Nu	50 sau 100

Tabelul 14: Alte volume Ordspono pentru adăugarea la punga de perfuzie pentru modificările dozei

Doza de Ordspono (mg)	Cantitatea de Ordspono per flacon (mg)	Concentrația flaconului (mg/ml)	Volumul total de Ordspono (ml)	Albumina (umană) necesară	Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), volum pungă de perfuzie (PO sau PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Nu	50 sau 100
5	2	2	2,5	Nu	50 sau 100
40	80	20	2	Nu	50 sau 100

Pentru condițiile de păstrare a soluției diluate în pungi de perfuzie, vezi pct. 6.3.

Mod de administrare

Ordspono este destinat numai administrării intravenoase după diluare. Ordspono trebuie diluat utilizând tehnica aseptică.

- Primul ciclu de Ordspono este administrat sub formă de perfuzie cu durata de 4 ore. Dacă Ordspono este tolerat în Ciclu 2, Ziua 1, timpul de perfuzare poate fi redus la 1 oră pentru toate dozele ulterioare.
- Ordspono nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.
- Vezi Tabelul 1 pentru premedicații și post-medicații.
- Pentru dozele care nu sunt tolerate, consultați Tabelele 4, 5 și 6 pentru îndrumări de gestionare.

După ce Ordspono a fost diluat conform instrucțiunilor de mai sus, administrați după cum urmează:

- Conectați punga de perfuzie intravenoasă preparată care conține soluția Ordspono finală la tubulatura intravenoasă fabricată din clorură de polivinil (PVC), PVC căptușit cu polietilenă (PE) sau poliuretan (PU). Se recomandă utilizarea unui filtru din polietersulfonă (PES) de 0,2 microni sau 5 microni.
- Amorsați cu Ordspono până la capătul tubulaturii intravenoase.
- Nu amestecați Ordspono cu alte medicamente și nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.
- La finalizarea perfuziei cu Ordspono, spălați linia de perfuzie cu un volum adecvat de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a vă asigura că este administrat întregul conținut al pungii de perfuzie.

Eliminare

Eliberarea de produse farmaceutice în mediu trebuie redusă la minimum. Medicamentele nu trebuie eliminate pe calea apelor menajere, iar eliminarea prin intermediul deșeurilor menajere trebuie evitată.

Următoarele puncte trebuie respectate cu strictețe în ceea ce privește utilizarea și eliminarea seringilor și a altor dispozitive medicale ascuțite:

- Acele și seringile nu trebuie reutilizate niciodată.
- Puneți toate acele și seringile utilizate într-un recipient pentru obiecte ascuțite (recipient de unică folosință rezistent la perforare).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIATĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 august 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se va asigura că în fiecare stat membru în care este comercializat Ordspono, toți pacienții/îngrijitorii care trebuie să utilizeze Ordspono au acces la/li se furnizează cardul pacientului care va informa și explica pacienților riscurile sindromului de eliberare a citokinelor (SEC) și ale toxicității neurologice, incluzând sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (SNCEI). Cardul pacientului include, de asemenea, informații importante pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul, cu privire la faptul că pacientului i se administrează Ordspono, ceea ce poate cauza SEC și toxicitate neurologică, incluzând SNCEI.

- **Cardul pacientului** va conține următoarele mesaje cheie:
 - O descriere a semnelor și simptomelor cheie de SEC și toxicitate neurologică, incluzând SNCEI.
 - O reamintire cu privire la faptul că pacienții trebuie instruiți să rămână în proximitatea unei unități medicale calificate timp de cel puțin 24 de ore după administrarea fiecărei doze în cadrul schemei de creștere a dozei de Ordspono și după prima doză completă.
 - O descriere a momentului în care trebuie să se solicite asistență de urgență din partea unui furnizor de servicii medicale sau să se solicite ajutor de urgență, în cazul în care apar semnele și simptomele de SEC sau toxicitate neurologică, incluzând SNCEI
 - Detaliile de contact ale medicului care prescrie medicamentul

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a(4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a furniza dovezi suplimentare privind eficacitatea și siguranța odronextamabului în limfomul difuz cu celule B mari recidivat sau refractar, DAPP va furniza rezultate din studiul R1979-HM-2299, un studiu de fază 3, randomizat, în regim deschis, de evaluare a eficacității și siguranței odronextamabului comparativ cu terapia standard de îngrijire la participanții cu limfom non-Hodgkin cu celule B agresiv recidivat sau refractar	Noiembrie 2028
Pentru a furniza dovezi suplimentare privind eficacitatea și siguranța odronextamabului în limfomul folicular recidivat sau refractar, DAPP va furniza rezultate din studiul R1979-ONC-22102, un studiu de fază 3, în regim deschis, randomizat, de comparare a eficacității și siguranței odronextamabului în asociere cu lenalidomidă față de rituximab în asociere cu lenalidomidă la participanții cu limfom folicular recidivat sau refractar și limfom de zonă marginală.	Septembrie 2031

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ordspono 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
odronextamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține odronextamab 2 mg în 1 ml, la o concentrație de 2 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, zaharoză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

concentrat pentru soluție perfuzabilă
2 mg/1 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură administrare
A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare intravenoasă după diluare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu agitați flaconul

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1843/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ordspono 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)
odronextamab
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ordspono 80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
odronextamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține odronextamab 80 mg în 4 ml la o concentrație de 20 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, zaharoză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

concentrat pentru soluție perfuzabilă

80 mg/4 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură administrare
A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare intravenoasă după diluare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu agitați flaconul

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1843/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ordspono 80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)
odronextamab
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

80 mg/4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ordspono 320 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
odronextamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține odronextamab 320 mg în 16 ml la o concentrație de 20 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, zaharoză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

concentrat pentru soluție perfuzabilă

320 mg/16 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură administrare
A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare intravenoasă după diluare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu agitați flaconul

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1843/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ordspono 320 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)
odronextamab
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

320 mg/16 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE DESPĂRȚITOARELE DE AMBALAJ SUB FORMA UNEI BROȘURI DIN HÂRTIE AMBALATE ÎN CUTIE
--

6. ALTE INFORMAȚII

Despărțitor de ambalaj

Aceste pagini sunt lăsate goale intenționat.
Prospectul tipărit este inclus în cutie.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Ordspono 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
Ordspono 80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
Ordspono 320 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
odronextamab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va furniza un Card al pacientului. Citiți-l cu atenție și urmați instrucțiunile din acesta. Păstrați acest Card al pacientului asupra dumneavoastră în permanență.
- Arătați întotdeauna Cardul pacientului medicului sau asistentei medicale când vă consultați sau dacă mergeți la spital.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ordspono și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Ordspono
3. Cum se administrează Ordspono
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ordspono
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ordspono și pentru ce se utilizează

Ordspono este un tip de anticorp care este un medicament pentru cancer. Ordspono conține substanța activă odronextamab.

Ordspono este utilizat la adulți pentru tratarea următoarelor cancere ale sângelui:

- Limfom folicular (LF)
- Limfom difuz cu celule B mari (DLBCL)

În LF și DLBCL, un tip de globule albe din sânge care vă protejează de infecții numite „celule B” devin canceroase. Celulele B anormale nu funcționează corespunzător și cresc prea rapid. Aceste celule B canceroase aglomerează celulele B normale din măduva osoasă și ganglionii limfatici.

Ordspono este administrat pacienților care au încercat deja cel puțin două tratamente anterioare pentru LF sau DLBCL, atunci când fie cancerul nu a răspuns la acestea (refractor), fie a revenit (recidivă).

Cum funcționează Ordspano

Substanța activă din Ordspano, odronextamab, este un anticorp monoclonal bispecific. Acesta este un tip de proteină care se atașează de două ținte specifice din organism.

- Odronextamabul se atașează de o substanță țintă care se găsește pe celulele B, inclusiv „celulele B” canceroase și o altă substanță țintă care se găsește pe „celulele T”, un tip diferit de globule albe din sânge.
- Celulele T reprezintă o altă parte a sistemului de apărare al organismului, care poate distruge celulele invadatoare.
- Prin atașarea la celulele T și celulele B ca o punte, Ordspano încurajează celulele T să distrugă celulele B canceroase.
- Acest lucru ajută la controlul LF și DLBCL și previne răspândirea acestora.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Ordspano

Nu trebuie să vi se administreze Ordspano

- dacă sunteți alergic la odronextamab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă credeți că ați putea fi alergic sau nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Ordspano.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Ordspano, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- ați avut vreodată probleme cu inima, plămânii, ficatul sau rinichii
- aveți o infecție sau ați avut o infecție în trecut care a durat mult timp sau care continuă să revină. O infecție trebuie tratată înainte de a vi se administra Ordspano.
- ați făcut recent un vaccin sau sunteți programat să faceți un vaccin în viitorul apropiat. Anumite vaccinuri nu trebuie administrate în timp ce vi se administrează tratament cu Ordspano.

Dacă vi se aplică oricare dintre cele de mai sus sau dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Ordspano.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați semne sau simptome ale oricăreia dintre reacțiile adverse enumerate mai jos în timpul sau după tratamentul cu Ordspano. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical imediat. Cele mai frecvente semne sau simptome ale fiecărei reacții adverse sunt enumerate la pct. 4 la „Reacții adverse grave”.

- **Sindromul de eliberare a citokinelor (SEC)** – o afecțiune care poate apărea în cazul medicamentelor care stimulează celulele T. SEC poate pune viața în pericol.
 - Semnele sau simptomele de SEC pot include febră, senzație de amețeală sau de dezechilibru și dificultăți la respirație.
 - Vi se pot administra medicamente care ajută la reducerea posibilelor reacții adverse ale SEC înainte sau după anumite perfuzii.
 - Medicul dumneavoastră va monitoriza modul în care funcționează tratamentul și vă va cere să rămâneți în apropierea unei unități calificate de îngrijire a sănătății timp de cel puțin 24 ore după administrarea fiecărei doze din cadrul schemei de administrare crescătoare a dozei de Ordspano și după prima doză completă.
- **Infecții** – este posibil să prezentați semne sau simptome de infecție (de exemplu, febră, frisoane, tuse sau durere la urinare), inclusiv infecții care pun viața în pericol, care pot duce la deces.

- Semnele și simptomele de infecții pot varia în funcție de locul din corp în care se află infecția.
- Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un alt medicament pentru prevenirea anumitor tipuri de infecție în timp ce vi se administrează Ordspono.
- **Efecte asupra sistemului nervos** – puteți avea semne sau simptome care pot include confuzie sau probleme cu utilizarea limbajului.
- **Sindrom de liză tumorală** – unele persoane pot avea niveluri neobișnuite ale unor săruri (cum ar fi potasiul și acidul uric) în sânge – provocate de descompunerea rapidă a celulelor canceroase în timpul tratamentului.
 - Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va efectua analize de sânge pentru a verifica prezența acestei afecțiuni.
 - Înainte de fiecare perfuzie cu Ordspono, trebuie să fiți bine hidratat și vi se pot administra medicamente care pot ajuta la reducerea nivelurilor crescute de acid uric.
 - Aceste măsuri pot ajuta la reducerea reacțiilor adverse posibile ale sindromului de liză tumorală.
- **Inflamație a plămânilor (pneumonită/boală pulmonară interstițială)** – puteți prezenta semne sau simptome care pot include tuse nou apărută sau agravată, senzație de lipsă de aer.

Copii și adolescenți

Ordspono nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece Ordspono nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Ordspono împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obținute fără prescripție medicală și medicamente din plante.

Sarcina

Este important să spuneți medicului dumneavoastră înaintea și în timpul tratamentului dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Ordspono nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile care pot rămâne gravide și nu utilizează măsuri de contracepție. Ordspono poate afecta fătul.

Contracepția

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului – și timp de 6 luni după ultima doză de Ordspono.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul și timp de cel puțin 6 luni după ultimul tratament cu Ordspono. Acest lucru este necesar deoarece nu se cunoaște dacă Ordspono trece în laptele matern și, prin urmare, ar putea avea efecte dăunătoare asupra copilului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ordspono are o influență mică asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule, de a merge pe bicicletă sau de a folosi orice echipamente sau utilaje. Unele persoane pot resimți oboseală, amețală, senzație de slăbiciune și nesiguranță cu pierdere a echilibrului, precum și stare de confuzie, în timp ce utilizează Ordspono. Dacă simțiți orice simptome care vă pot afecta capacitatea de a conduce, nu conduceți autovehicule și nu folosiți echipamente sau utilaje până când simptomele dumneavoastră nu dispar. Vezi pct. 4 pentru mai multe informații despre reacțiile adverse.

Ordspono conține polisorbat 80

Flaconul de 2 mg de odronextamab conține 1 mg de polisorbat 80 per fiecare flacon de 1 ml, echivalent cu 1 mg/ml.

Flaconul de 80 mg de odronextamab conține 4 mg de polisorbat 80 per fiecare flacon de 4 ml, echivalent cu 1 mg/ml.

Flaconul de 320 mg de odronextamab conține 16 mg de polisorbat 80 per fiecare flacon de 16 ml, echivalent cu 1 mg/ml.

Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum se administrează Ordspano

Ordspano este administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea unor astfel de tratamente. Urmăți programul de tratament care v-a fost explicat de către medicul dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Cum se administrează Ordspano

Ordspano se administrează într-o venă, prin picurare (perfuzie intravenoasă).

- Pentru Ciclurile 1, 2, 3 și 4, un ciclu de tratament durează 21 de zile.
- Ordspano este administrat timp de 4 ore în timpul Ciclului 1 și în Ciclul 2, Ziua 1.
- Următoarele doze pot fi administrate timp de 1 oră dacă reacțiile adverse nu sunt prea severe.
- După Ciclul 4, veți primi o doză de întreținere o dată la 2 săptămâni.

Medicamente administrate înainte și după tratamentul cu Ordspano

Vi se vor administra alte medicamente înaintea și după tratamentul cu Ordspano în Ciclul 1 și Ciclul 2, Zilele 1 și 8. Aceste medicamente ajută la reducerea riscului de SEC și reacții asociate perfuziei (RAP). Aceste medicamente pot include:

- Corticosteroizi – precum dexametazona
- Paracetamol
- Un antihistaminic - precum difenhidramina

După Ciclul 2 Ziua 8, medicul dumneavoastră va decide dacă dumneavoastră trebuie să continuați să luați alte medicamente pentru a ajuta la reducerea reacțiilor adverse la Ordspano în timpul ciclurilor viitoare.

Cât Ordspano se administrează

Pentru tratamentul limfomului folicular (LF) și al limfomului difuz cu celule B mari (DLBCL), un ciclu de tratament cu Ordspano din Ciclurile 1, 2, 3 și 4 este de 21 de zile.

În Ciclul 1, vi se vor administra doze crescătoare de Ordspano pentru a trata LF sau DLBCL în următoarele zile:

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

În Ciclurile 2, 3 și 4 vi se va administra o doză în Zilele 1, 8 și 15:

- pentru limfom folicular: 80 mg
- pentru limfom difuz cu celule B mari: 160 mg

Dacă doza dumneavoastră de Ordspono este amânată din orice motiv, este posibil să fie nevoie să reluați tratamentul din Ciclul 1.

La o săptămână după sfârșitul Ciclului 4, vi se va administra o doză de întreținere o dată la 2 săptămâni.

Dozele de întreținere sunt după cum urmează:

- pentru limfom folicular: 160 mg
- pentru limfom difuz cu celule B mari: 320 mg

În cazul în care cancerul dumneavoastră a fost în remisiune timp de cel puțin 9 luni, medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă frecvența de administrare a dozei de la o dată la 2 săptămâni la o dată la 4 săptămâni.

Medicul dumneavoastră poate continua să vă administreze tratamentul cât timp continuați să răspundeți la Ordspono sau cât timp reacțiile adverse nu sunt prea severe. Medicul dumneavoastră poate amâna sau opri complet tratamentul dumneavoastră cu Ordspono dacă prezentați anumite reacții adverse.

Dacă omiteți o programare

Dacă omiteți o programare, faceți alta imediat. Pentru ca tratamentul să fie complet eficient, este foarte important să nu omiteți nicio doză.

Dacă încetați să vi se administreze Ordspono

Nu opriți tratamentul cu Ordspono decât dacă ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră. Acest lucru este necesar deoarece oprirea tratamentului vă poate agrava afecțiunea.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Aceste reacții adverse pot apărea în orice moment în timpul tratamentului sau chiar după încheierea tratamentului.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați vreun simptom al următoarelor reacții adverse grave. Este posibil să prezentați doar unul sau unele dintre aceste simptome.

Sindrom de eliberare a citokinelor (foarte frecvent: poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Semnele și simptomele pot include:

- febră (38°C sau mai mare)
- senzație de amețelă sau dificultăți în păstrarea echilibrului
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- dificultăți la respirație
- frisoane sau tremurături
- durere de cap

Infecții (foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Semnele și simptomele pot include:

- febră (38°C sau mai mare)
- frisoane sau tremurături
- tuse sau senzație de lipsă de aer
- durere în gât
- durere la urinare

Infecții foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- COVID-19
- infecție la nivelul plămânilor (pneumonie)
- infecție cu citomegalovirus, care poate cauza complicații grave la persoanele la care sistemul imunitar este compromis
- infecție la nivelul nasului și gâtului (infecție a tractului respirator superior)
- infecție a părților corpului care colectează și elimină urina (infecție a tractului urinar)
- infecție cu virus herpetic

Infecții frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecție a căilor respiratorii (a tractului respirator)
- infecție fungică
- inflamație a sinusurilor (sinuzită)
- infecție generalizată a sângelui (sepsis)
- bacterii în sânge (bacteriemie)

Efecte asupra sistemului nervos (mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Semnele și simptomele pot include:

- durere de cap
- amețeală
- scădere a funcției creierului, precum afectare a gândirii
- stare de anxietate
- stare de confuzie

Sindrom de liză tumorală (mai puțin frecvent: poate afecta până la 1 din 100 persoane)

Semnele și simptomele pot include:

- slăbiciune
- senzație de lipsă de aer
- stare de confuzie
- bătăi neregulate ale inimii
- crampe musculare

Inflamație a plămânilor (pneumonită/boală pulmonară interstițială) (frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Semnele și simptomele pot include:

- senzație de lipsă de aer
- tuse nou apărută sau agravată

Dacă prezentați vreunul dintre aceste semne sau simptome în timpul sau după tratamentul cu Orspono, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical.

Alte reacții adverse

Alte reacții adverse sunt enumerate mai jos. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați vreuna dintre aceste reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Febră (pirexie)
- Dureri musculare sau dureri osoase (musculo-scheletice)
- Senzație de oboseală (fatigabilitate)
- Diaree
- Erupecie pe piele
- Tuse
- Umflare a mâinilor, gleznelor sau labelor picioarelor (edem)
- Senzație de rău (greață)
- Durere de stomac (durere abdominală)
- Constipație
- Reacții asociate perfuziei (RAP)
- Senzație de foame mai redusă (scădere a poftei de mâncare)
- Dificultăți de adormire sau de menținere a somnului (insomnie)
- Tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- Durere de cap
- Senzație de lipsă de aer în repaus sau în cursul activității (dispnee)
- Vărsături

Prezente la analizele de sânge

- Număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie), care vă poate face să vă simțiți obosit sau să aveți dificultăți la respirație
- Numere scăzute ale anumitor tipuri de celule albe din sânge (neutropenie, leucopenie, limfopenie), care pot crește riscul de infecție
- Număr scăzut de trombocite (trombocitopenie), ceea ce poate crește posibilitatea de apariție a vânătăilor sau sângerare
- Nivel scăzut de potasiu, sodiu sau fosfat (hipokaliemie, hiponatremie sau hipofosfatemie)
- Nivel crescut de zahăr în sânge (hiperglicemie)
- Nivel crescut al alanin aminotransferazei sau aspartat aminotransferazei în sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Bătăi rapide sau neregulate ale inimii (tahicardie)
- Slăbiciune, amorțeală și durere, de obicei la nivelul mâinilor și picioarelor (neuropatie periferică)
- Confuzie, dezorientare, somnolență (modificări ale statusului mental)
- Afecțiune care poate cauza inflamarea țesutului pulmonar, ceea ce vă poate afecta capacitatea de a respira (boală pulmonară interstițială)
- Febră, din cauza numărului scăzut de neutrofile (un tip de celule albe din sânge)

Prezente la analizele de sânge

- Nivel crescut al gama-glutamyltransferazei, o enzimă care se găsește în principal în ficat
- Nivel scăzut de magneziu (hipomagneziemie)
- Nivel scăzut de albumină (hipoalbuminemie)
- Niveluri crescute de bilirubină, ceea ce poate provoca îngălbenirea pielii și ochilor, și închiderea la culoare a urinei

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- Dificultăți de vorbire (afazie)
- O descompunere rapidă a celulelor tumorale, numită sindrom de liză tumorală. Aceasta poate cauza modificări chimice la nivelul sângelui și afectarea organelor, precum rinichi, inimă și ficat
- Efecte la nivelul sistemului nervos central, cu simptome care pot include senzația de confuzie sau scăderea vigilenței (sindrom de neurotoxicitate asociată celulelor efectoare imune, sau neurotoxicitate)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ordspano

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Ordspano va fi păstrat de către profesioniștii din domeniul sănătății la spital sau la clinică. Aceste informații de păstrare sunt destinate utilizării de către aceștia.

Flacon nedeschis

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Soluție diluată

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru soluția perfuzabilă Ordspano diluată, după cum urmează:

- la frigider (2°C până la 8°C) pentru toate dozele, timp de până la 24 de ore.
- la temperatura camerei (20°C până la 25°C) timp de până la 6 ore pentru doza de 0,2 mg cu albumină (umană).
- la temperatura camerei (20°C până la 25°C) timp de până la 12 ore pentru doze de 0,5 mg sau mai mari.

Eliminați soluția perfuzabilă diluată dacă perioada de păstrare depășește aceste limite.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Medicul dumneavoastră va elimina în mod corespunzător orice medicament care nu este necesar. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ordsono

- Substanța activă este odronextamab.
- Ordsono 2 mg: fiecare flacon conține 2 mg de odronextamab (în 1 ml de concentrat) la o concentrație de 2 mg/1 ml.
- Ordsono 80 mg: fiecare flacon conține 80 mg de odronextamab (în 4 ml de concentrat) la o concentrație de 20 mg/1 ml.
- Ordsono 320 mg: fiecare flacon conține 320 mg de odronextamab (în 16 ml de concentrat) la o concentrație de 20 mg/1 ml.

Celelalte componente sunt L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, zaharoză, polisorbit 80 (E433) și apă pentru preparate injectabile (vezi „Ordsono conține polisorbit 80” în secțiunea 2.)

Cum arată Ordsono și conținutul ambalajului

Ordsono concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este furnizat sub formă de soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal, furnizată într-un flacon din sticlă.

Fiecare ambalaj conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Eesti

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Malta

Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobarea condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trebuie luate în considerare procedurile pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor anticanceroase.

Instrucțiuni de diluare

Precauții generale

Trebuie respectată tehnica aseptică adecvată pe tot parcursul manipulării acestui medicament. Ordspono nu conține conservant și este destinat exclusiv administrării unei doze unice. Eliminați orice cantitate neutilizată rămasă în flacon. A nu se agita.

Natura și conținutul ambalajului

2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon din sticlă transparentă de tip I de 2 ml cu dop gri de clorobutil cu înveliș și capsă de sigilare din aluminiu cu capac detașabil de culoare albastru închis conținând 2 mg de odronextamab.

Ambalaj cu un flacon.

80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

4 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon din sticlă transparentă de tip I de 10 ml cu dop gri de clorobutil cu înveliș și capsă de sigilare din aluminiu cu capac detașabil de culoare verde deschis conținând 80 mg de odronextamab.

Ambalaj cu un flacon.

320 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

16 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon din sticlă transparentă de tip I de 20 ml cu dop gri de clorobutil cu înveliș și capsă de sigilare din aluminiu cu capac detașabil de culoare albă conținând 320 mg de odronextamab.

Ambalaj cu un flacon.

Instrucțiuni de diluare

Inspectați vizual pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare înainte de administrare. Ordspono este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal. Eliminați flaconul dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.

Prepararea dozei de 0,2 mg

- Preparați albumina (umană) în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-o pungă pentru administrare intravenoasă [clorură de polivinil (PVC) sau poliolefină (PO)] de 100 ml conform Tabelului 1 de mai jos.
 - **Notă:** Albumina (umană) este necesară numai pentru doza de 0,2 mg pentru a preveni adsorbția odronextamabului în filtrul intravenos. Când se utilizează albumina (umană), vă rugăm să consultați Trasabilitatea de la pct. 4.4.
- Concentrația finală de albumină (umană) trebuie să fie de 0,04%.

Tabelul 1: Exemple de concentrație și volume de albumină (umană) necesare pentru doza de 0,2 mg

Concentrația de albumină (umană) ^a	Volumul de albumină (umană) pentru adăugarea la 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pungă de perfuzie
5%	0,8 ml
20%	0,2 ml
25%	0,16 ml
^a Albumină (umană): utilizați concentrația conform disponibilității locale. Exemplele includ, fără limitare, următoarele concentrații: 5%, 20% sau 25%.	

- Amestecați albumina (umană) și soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) prin răsturnare ușoară. A nu se agita.
- Luați 1 flacon de Ordspano 2 mg.
- Extrageți 0,1 ml din flaconul Ordspano de 2 mg folosind o seringă de 1 ml și adăugați cantitatea în punga pentru administrare intravenoasă de 100 ml preparată.
- Amestecați soluția diluată prin răsturnare ușoară. A nu se agita.

Prepararea dozei de 0,5 mg

- Luați o pungă pentru administrare intravenoasă (PVC sau PO) de 50 ml care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Luați 1 flacon de Ordspano 2 mg.
- Extrageți 0,25 ml din flaconul Ordspano de 2 mg folosind o seringă de 1 ml și adăugați cantitatea în punga pentru administrare intravenoasă de 50 ml.
- Amestecați soluția diluată prin răsturnare ușoară. A nu se agita.

Prepararea unei doze de 1 mg sau mai mare

- Luați o pungă pentru administrare intravenoasă (PVC sau PO) de 50 sau 100 ml, care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Luați numărul necesar de flacoane și extrageți volumul corespunzător de Ordspano.
 - Consultați Tabelul 2 pentru volumul specific pentru doza dorită.
 - Consultați Tabelul 3 pentru volumul specific pentru modificările dozei (vezi pct. 4.2 din RCP).
- Adăugați volumul corespunzător de Ordspano în punga pentru administrare intravenoasă.
- Amestecați soluția diluată prin răsturnare ușoară. A nu se agita.

Tabele rezumative pentru diluare înainte de administrare

Tabelul 2: Volume de Ordspano pentru adăugarea la punga de perfuzie (doze standard)

Doza de Ordspano (mg)	Cantitatea de Ordspano per flacon (mg)	Concentrația flaconului (mg/ml)	Volumul total de Ordspano pentru prepararea dozei (ml)	Albumina (umană) necesară	Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), volum pungă de perfuzie (PO sau PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Da	100
0,5	2	2	0,25	Nu	50
2	2	2	1	Nu	50 sau 100
10	2	2	5	Nu	50 sau 100

Doza de Ordspono (mg)	Cantitatea de Ordspono per flacon (mg)	Concentrația flaconului (mg/ml)	Volumul total de Ordspono pentru prepararea dozei (ml)	Albumina (umană) necesară	Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), volum pungă de perfuzie (PO sau PVC) (ml)
80	80	20	4	Nu	50 sau 100
160	80	20	8	Nu	50 sau 100
320	320	20	16	Nu	50 sau 100

Tabelul 3: Alte volume Ordspono pentru adăugarea la punga de perfuzie pentru modificările dozei

Doza de Ordspono (mg)	Cantitatea de Ordspono per flacon (mg)	Concentrația flaconului (mg/ml)	Volumul total de Ordspono (ml)	Albumina (umană) necesară	Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), volum pungă de perfuzie (PO sau PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Nu	50 sau 100
5	2	2	2,5	Nu	50 sau 100
40	80	20	2	Nu	50 sau 100

Pentru condițiile de păstrare a soluției diluate în pungi de perfuzie, vezi paragraful Păstrare de mai jos.

Mod de administrare

Ordspono este numai pentru administrare intravenoasă după diluare. Ordspono trebuie diluat utilizând tehnica aseptică.

- Primul ciclu de Ordspono se administrează sub formă de perfuzie cu durata de 4 ore. Dacă Ordspono este tolerat în Ciclu 2, Ziua 1, durata perfuziei poate fi redusă la 1 oră pentru toate dozele ulterioare.
- Ordspono nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.
- Consultați Tabelul 1 pentru premedicații și post-medicații.
- Pentru dozele care nu sunt tolerate, consultați Tabelele 4, 5 și 6 pentru îndrumări privind gestionarea.

După ce Ordspono a fost diluat conform instrucțiunilor de mai sus, administrați după cum urmează:

- Conectați punga de perfuzie intravenoasă preparată care conține soluția Ordspono finală la tubulatura intravenoasă construită din clorură de polivinil (PVC), PVC căptușit cu polietilenă (PE) sau poliuretan (PU). Se recomandă utilizarea unui filtru din polietersulfonă (PES) de 0,2 microni sau 5 microni.
- Amorsați cu Ordspono până la capătul tubulaturii intravenoase.
- Nu amestecați Ordspono cu alte medicamente și nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.
- La finalizarea perfuziei cu Ordspono, spălați linia de perfuzie cu un volum adecvat de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a vă asigura că este administrat întregul conținut al pungii de perfuzie.

Păstrare

Flacon nedeschis

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.

Păstrarea soluției diluate

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru soluția perfuzabilă Ordspono diluată, după cum urmează:

- la frigider (2°C până la 8°C) pentru toate dozele, timp de până la 24 de ore.
- la temperatura camerei (20°C până la 25°C) timp de până la 6 ore pentru doza de 0,2 mg cu albumină (umană).
- la temperatura camerei (20°C până la 25°C) timp de până la 12 ore pentru doze de 0,5 mg sau mai mari.

Eliminați soluția perfuzabilă diluată dacă durata de depozitare depășește aceste limite.

Eliminare

Eliberarea de produse farmaceutice în mediu trebuie redusă la minimum. Medicamentele nu trebuie eliminate pe calea apelor menajere, iar eliminarea prin intermediul deșeurilor menajere trebuie evitată.

Următoarele puncte trebuie respectate cu strictețe în ceea ce privește utilizarea și eliminarea seringilor și a altor medicamente ascuțite:

- Acele și seringile nu trebuie reutilizate niciodată.
- Puneți toate acele și seringile utilizate într-un recipient pentru obiecte ascuțite (recipient de unică folosință rezistent la perforare).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.