

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ordspono 2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ordspono 80 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ordspono 320 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ordspono 2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala z enkratnim odmerkom vsebuje 2 mg odronekstamaba v 1 ml v koncentraciji 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala z enkratnim odmerkom vsebuje 80 mg odronekstamaba v 4 ml v koncentraciji 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala z enkratnim odmerkom vsebuje 320 mg odronekstamaba v 16 ml v koncentraciji 20 mg/ml.

Odronekstamab je rekombinantno človeško imunoglobulinsko (Ig) G4 monoklonsko bispecifično protitelo, ki se veže na CD20 in CD3. Odronekstamab je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO).

Pomožna snov z znanim učinkom

2-mg viala odronekstamaba vsebuje 1 mg polisorbata 80 v eni 1-ml viali, kar ustreza 1 mg/ml.

80-mg viala odronekstamaba vsebuje 4 mg polisorbata 80 v eni 4-ml viali, kar ustreza 1 mg/ml.

320-mg viala odronekstamaba vsebuje 16 mg polisorbata 80 v eni 16-ml viali, kar ustreza 1 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina s pH 5,8 in razponom osmolalnosti med 276 in 414 mmol/kg za 2 mg/ml (2 mg) oz. razponom med 291 in 437 mmol/kg za 20 mg/ml (80 mg in 320 mg).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ordspono kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivnim ali refraktarnim folikularnim limfomom (r/r FL) po dveh ali več linijah sistemskega zdravljenja.

Zdravilo Ordspono kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivnim ali refraktarnim difuznim velikoceličnim limfomom B (r/r DLBCL - diffuse large B cell lymphoma) po dveh ali več linijah sistemskega zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Ordspono se sme dajati samo pod nadzorom zdravstvenega delavca, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolnikov z rakom in ima dostop do ustrezne zdravstvene podpore za obvladovanje hudih reakcij, povezanih s sindromom sproščanja citokinov (CRS - cytokine release syndrome) (glejte poglavje 4.4). Pred dajanjem zdravila Ordspono v ciklu 1 mora biti na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba za primer pojava CRS. 8 ur po uporabi odmerka tocilizumaba mora biti na voljo dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba.

Odmerjanje

Profilaksa in premedikacija in post-medikacija za zdravljenje bolnikov z r/r FL ali r/r DLBCL

Zdravilo Ordspono je treba dajati primerno hidriranim bolnikom.

Premedikacijo je treba za vsak odmerek v ciklu 1 in ciklu 2 dati na 1. in 8. dan in postmedikacijo v ciklu 1 na 3. dan, 10. dan in 17. dan in ciklu 2 na 2. dan, kot je opisano v preglednici 1, s čimer se zmanjša tveganje za sindrom sproščanja citokinov (CRS) ali reakcije, povezane z infundiranjem (IRR - infusion-related reactions) (glejte poglavje 4.4). Premedikacija se lahko nadaljuje tudi po 8. dnevu cikla 2, dokler bolnik prenaša odmerek brez CRS ali IRR. Obenem se priporoča tudi profilaksa za zmanjšanje tveganja za okužbe (glejte poglavje 4.4), sindrom tumorske lize (TLS - tumour lysis syndrome) in s kortikosteroidi povezane neželene učinke na prebavila.

Preglednica 1: Premedikacija in post-medikacija za bolnike z r/r FL ali r/r DLBCL

Cikel zdravljenja in dan	Medikacija	Odmerek	Uporaba glede na infundiranje zdravila Ordspono
Cikel 1: 1., 2., 8., 9., 15. in 16. dan	Kortikosteroid	Deksametazon 10 mg peroralno ali enakovredno Izpustite na 2., 9. in 16. dan, če se infuzije dajejo na zaporedne dni.	12–24 ur pred infundiranjem
	Kortikosteroid	Deksametazon 20 mg intravensko	1–3 ure pred infundiranjem
	Antihistaminik	Difenhidraminijev klorid 25 mg peroralno ali intravensko ali enakovreden antihistaminik	30–60 minut pred infundiranjem
	Antipiretik	Paracetamol 650–1000 mg peroralno	30–60 minut pred infundiranjem
Cikel 1: 3., 10. in 17. dan	Kortikosteroid	Deksametazon 10 mg peroralno ali enakovredno	24 ur po infundiranju
Cikel 2: 1. dan	Kortikosteroid	Deksametazon 10 mg peroralno ali enakovredno	12–24 ur pred infundiranjem
	Kortikosteroid	Deksametazon 20 mg intravensko	1–3 ure pred infundiranjem
	Antihistaminik	Difenhidraminijev klorid 25 mg	30–60 minut pred infundiranjem

		peroralno ali intravensko ali enakovreden antihistaminik	
	Antipiretik	Paracetamol 650–1000 mg peroralno	30–60 minut pred infundiranjem
Cikel 2: 2. dan	Kortikosteroid	Deksametazon 10 mg peroralno ali enakovredno	24 ur po infundiranju
Cikel 2: 8. dan	Kortikosteroid	Deksametazon 10 mg* intravensko	1–3 ure pred infundiranjem
	Antihistaminik	Difenhidraminijev klorid 25 mg peroralno ali intravensko ali enakovreden antihistaminik	30–60 minut pred infundiranjem
	Antipiretik	Paracetamol 650–1000 mg peroralno	30–60 minut pred infundiranjem
*Če se CRS ali IRR pojavi ob odmerku na 1. dan cikla 2, ob naslednjem odmerku dajte deksametazon 20 mg intravensko, dokler bolnik prenaša odmerek brez CRS ali IRR.			

Priporočeni odmerki

Priporočeni odmerek zdravila Ordspono je predstavljen v preglednici 2. Za cikle 1–4 je cikel zdravljenja 21 dni. Vsak odmerek se sme dati le, če je bolnik prenesel prejšnji odmerek. Za odmerke, ki jih bolniki ne prenašajo, glejte preglednice 4, 5 in 6.

Zdravilo Ordspono je treba dajati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Preglednica 2: Priporočeni odmerki

		r/r FL	r/r DLBCL	
Dan zdravljenja		Odmerek zdravila Ordspono		Trajanje infundiranja
Cikel 1 (Postopno povečevanje odmerka)	1. dan	0,2 mg		Zdravilo Ordspono dajte kot 4-urno infuzijo.
	2. dan	0,5 mg		
	8. dan	2 mg		
	9. dan	2 mg		
	15. dan	10 mg		
	16. dan	10 mg		
Cikli 2–4 ^a	1. dan	80 mg	160 mg	Zdravilo Ordspono dajte kot 4-urno infuzijo na 1. dan cikla 2. Če bolnik infuzijo prenaša, se lahko za vse nadaljnje odmerke, ki se začnejo na 8. dan cikla 2, čas infundiranja skrajša na 1 uro.
	8. dan	80 mg	160 mg	
	15. dan	80 mg	160 mg	
Vzdrževanje (vsaka 2 tedna)	Začnite 1 teden po koncu cikla 4	160 mg	320 mg	Zdravilo Ordspono dajte kot 1-urno infuzijo vsaka dva tedna do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

		r/r FL	r/r DLBCL	
Vzdrževanje (vsake 4 tedne)	Če ima bolnik 9 mesecev popoln odziv (CR – complete response), dajte vzdrževalni odmerek zdravila Ordspono vsake 4 tedne.	160 mg	320 mg	Zdravilo Ordspono dajte kot 1-urno infuzijo vsake 4 tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

r/r FL = recidivni ali refraktarni folikularni limfom; r/r DLBCL = recidivni ali refraktarni difuzni velikocelični limfom B

^a Za cikle 1 do 4 je cikel zdravljenja 21 dni.

Priporočila za ponovni začetek zdravljenja z zdravilom Ordspono po zakasnitvi odmerka pri bolnikih z r/r FL ali r/r DLBCL

Preglednica 3 vsebuje priporočila za ponovni začetek zdravljenja po zakasnitvi odmerka. Za priporočila za ponovni začetek zdravljenja po zakasnitvi odmerka zaradi CRS glejte preglednico 4, v primeru IRR ali TLS pa glejte preglednico 6.

Preglednica 3: Priporočila za ponovni začetek zdravljenja z zdravilom Ordspono po zakasnitvi odmerka

Cikel	Dan	Zadnji dani odmerek	Čas od zadnjega danega odmerka	Ukrep za naslednji odmerek
1	1	0,2 mg	Več kot 3 dni	Znova začnite z 0,2 mg (1. dan cikla 1)
	2	0,5 mg	Manj kot 2 tedna	Dajte naslednji načrtovani odmerek ^a
			2 tedna ali več	Znova začnite z 0,2 mg (1. dan cikla 1)
	8 in 9	2 mg	Manj kot 3 tedne	Dajte naslednji načrtovani odmerek ^a
			3–4 tedne	Dajte 2 mg (9. dan cikla 1) ter nadaljujte z načrtovanim razporedom zdravljenja.
			Več kot 4 tedne	Znova začnite z 0,2 mg (1. dan cikla 1)
	15 in 16	10 mg	Manj kot 3 tedne	Dajte naslednji načrtovani odmerek ^a
			3–5 tednov	Dajte 10 mg (16. dan cikla 1) ter nadaljujte z načrtovanim razporedom zdravljenja.
			Več kot 5 tednov	Znova začnite z 0,2 mg (1. dan cikla 1)
2–4	1, 8, 15	- r/r FL: 80 mg - r/r DLBCL: 160 mg	Manj kot 7 tednov	Dajte naslednji načrtovani odmerek ^a
			7–10 tednov	Dajte 10 mg (16. dan cikla 1) ter nadaljujte z načrtovanim razporedom zdravljenja.
			Več kot	Znova začnite z 0,2 mg (1. dan

			10 tednov	cikla 1)
Vzdrževanje	Vsaka 2 tedna ALI Vsake 4 tedne po vzdrževanju CR tekom 9 mesecev	• r/r FL: 160 mg • r/r DLBCL: 320 mg	Manj kot 7 tednov	Dajte naslednji načrtovani odmerek ^a
			7–10 tednov	Dajte 10 mg (16. dan cikla 1) ter nadaljujte z načrtovanim razporedom zdravljenja.
			Več kot 10 tednov	Znova začnite z 0,2 mg (1. dan cikla 1)
OPOMBA: Premedikacijo ali postmedikacijo dajajte v skladu s preglednico 1. r/r FL = recidivni ali refraktarni folikularni limfom; r/r DLBCL = recidivni ali refraktarni difuzni velikocelični limfom B a V skladu s preglednico 2 nadaljujte z načrtovanim zdravljenjem brez izpuščanja odmerkov.				

Obvladovanje neželenih učinkov pri zdravljenju bolnikov z r/r FL ali r/r DLBCL

Sindrom sproščanja citokinov

CRS je treba identificirati na podlagi klinične manifestacije (glejte poglavje 4.4). Druge vzroke za zvišano telesno temperaturo, hipoksijo in hipotenzijo je treba oceniti in zdraviti. Če sumite na CRS, začasno prekinite dajanje zdravila Ordspono, dokler CRS ne izzveni. CRS je treba obvladovati v skladu s priporočili v preglednici 4. Uvesti je treba podporno terapijo za CRS, ki lahko vključuje intenzivno nego pri hudem ali življenjsko nevarnem CRS.

Če se pojavi CRS 1., 2. ali 3. stopnje, je treba pred naslednjim odmerkom zdravila Ordspono dati premedikacijo in bolnike pogosteje spremljati. Za dodatne informacije o premedikacijah glejte preglednico 1.

Preglednica 4: Priporočila za obvladovanje sindroma sproščanja citokinov

Stopnja ^a	Simptomi	Ukrepi
1. stopnja	Povišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	- Začasno prekinite infundiranje zdravila Ordspono. - Obvladajte v skladu s smernicami trenutne prakse. V primerih višje starosti, sočasnih bolezni, povišane telesne temperature, ki je odporna na antipiretike, razmislite o uporabi deksametazona^b in/ali tocilizumaba^c. - Nadaljujte, ko klinični simptomi CRS izzvenijo.^d
2. stopnja	Povišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ in: hipotenzija, ki ne zahteva vazopresorjev in/ali hipoksija, ki zahteva nizkopretočni kisik ^e s kanilo ali „blow-by“ inhaliranjem	- Začasno prekinite infundiranje zdravila Ordspono in dajajte deksametazon^b in/ali tocilizumab^c. - Nadaljujte, ko klinični simptomi CRS izzvenijo.^d - Ob naslednjem odmerku zdravila Ordspono pogosteje spremljajte bolnika in razmislite o hospitalizaciji. - Recidivni CRS 2. stopnje obvladajte v skladu z navodili za CRS 3. stopnje.
3. stopnja	Povišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ in: hipotenzija, ki zahteva vazopresor (z ali brez vazopresina) in/ali hipoksija, ki zahteva visokopretočni kisik ^e z nosno kanilo, obrazno masko, masko z rezervoarjem ali Venturijevo masko.	- Začasno prekinite infundiranje zdravila Ordspono, dajte deksametazon^f in/ali tocilizumab^c ter zagotovite podporno zdravljenje, ki lahko vključuje intenzivno nego. - Ko klinični simptomi CRS izzvenijo, naslednji odmerek zdravila Ordspono dajte vsaj 5 dni po predhodnem odmerku, kot sledi: - Za naslednji odmerek zdravila Ordspono bolnika hospitalizirajte. - Pri CRS, ki se pojavi na 1. dan cikla 1 ali na 2. dan cikla 1, je treba 0,2-miligramske oziroma 0,5-miligramske odmerke zdravila Ordspono ponoviti.

Stopnja ^a	Simptomi	Ukrepi
		- Pri CRS, ki se pojavi na 8. dan cikla 1 ali pozneje, odmerek zmanjšajte na 50 % zadnjega prejetega odmerka. - Če ni recidiva, dokončajte postopno povečevanje odmerka (če je primerno) in nadaljujte z dajanjem skladno s preglednico 2. - Če se CRS ponovi, obvladujte v skladu s smernicami v tej preglednici. Če je CRS odporen na deksametazon in tocilizumab: - Razmislite o alternativnem anticitotokinskem zdravljenju in/ali alternativnem imunosupresivnem zdravljenju.
4. stopnja	Povišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ in: hipotenzija, ki zahteva več vazopresorjev (razen vazopresina) in/ali hipoksija, ki zahteva kisik s pozitivnim tlakom (npr. CPAP, BiPAP, intubacija in mehansko prezračevanje).	- Trajno prekinite dajanje zdravila Ordspono. - CRS obvladajte z dajanjem deksametazona^f in/ali tocilizumaba^c ter zagotovite podporno zdravljenje, ki lahko vključuje intenzivno nego. Če je CRS odporen na deksametazon in tocilizumab: - Razmislite o alternativnem anticitotokinskem zdravljenju in/ali alternativnem imunosupresivnem zdravljenju.

^a Na podlagi soglasnih meril Ameriškega združenja za transplantacijo in celično terapijo (ASTCT – American Society for Transplantation and Cellular Therapy) za določanje stopenj CRS (Lee et al., 2019).

^b Deksametazon je treba intravensko dajati v odmerku 10–20 mg na dan (ali enakovredno).

^c Tocilizumab 8 mg/kg intravensko tekom 1 ure (ne presežite 800 mg na odmerek), kot je potrebno za zdravljenje CRS.

^d Za informacije o ponovnem začetku dajanja zdravila Ordspono po zakasnitvi odmerka glejte preglednico 3.

^e Nizkopretočni kisik je opredeljen kot kisik, dovajan pri < 6 l/minuto: visokopretočni kisik je opredeljen kot kisik, dovajan pri ≥ 6 l/minuto.

^f Deksametazon je treba dajati v odmerku 10–20 mg intravensko vsakih 6 ur.

Nevrološka toksičnost

Ob prvih znakih nevrološke toksičnosti, vključno z ICANS, razmislite o nevrološki oceni in izključite druge vzroke nevroloških simptomov. Zagotovite podporno zdravljenje, ki lahko vključuje intenzivno nego.

Preglednica 5 podaja priporočila za obvladovanje ICANS. Preglednica 6 podaja priporočila za obvladovanje nevrološke toksičnosti, razen ICANS, poleg drugih neželenih učinkov.

Preglednica 5: Priporočila za zdravljenje nevrološke toksičnosti, vključno z ICANS

Stopnja ^{a,b}	Pojav simptomov ^b	Ukrepi
1. stopnja	Ocena ICE ^c 7-9 ali zmanjšana stopnja zavesti: prebudi se spontano	Začasno prekinite zdravljenje z zdravilom Ordspono, dokler ICANS ne izzveni.^d - Podporna nega: - Spremljanje nevroloških simptomov. - Razmislite o nevrološkem pregledu in slikanju, kot je klinično indicirano. - Razmislite o profilaksi konvulzij z nesedativnimi zdravili proti konvulzijam (kot je levetiracetam). - Razmislite o deksametazonu. Ob sočasnem CRS zdravite tudi s tocilizumabom.^e
2. stopnja	Ocena ICE ^c 3-6 ali zmanjšana stopnja zavesti: prebudi se ob prigovarjanju	Začasno prekinite zdravljenje z zdravilom Ordspono, dokler ICANS ne izzveni.^d - Podporna nega kot pri 1. stopnji. 1 odmerek deksametazona 10 mg intravensko in ponovna ocena. Po potrebi ponovite vsakih 6–12 ur do izboljšanja stanja ali do izhodiščne vrednosti. Ob sočasnem CRS zdravite tudi s tocilizumabom.^e
3. stopnja	Ocena ICE ^c 0-2 ali zmanjšana stopnja zavesti: prebudi se le ob taktilnih dražljajih ali konvulzije, bodisi: - vsakršna klinična konvulzija, žariščna ali generalizirana, ki hitro mine, ali - nekonvulzivni napadi na elektroencefalogramu (EEG), ki minejo ob posegu ali zvišan intrakranialni tlak (IKT): žariščni/lokalni edem na slikanju možganov	Trajno ukinite zdravilo Ordspono. - Podporna nega kot pri 1. stopnji. - Deksametazon 10 mg intravensko vsakih 6 ur ali metilprednizolon 1 mg/kg intravensko vsakih 12 ur.^f Ob sočasnem CRS zdravite tudi s tocilizumabom.^e
4. stopnja	Ocena ICE ^c 0 ali zmanjšana stopnja zavesti, bodisi: Bolnika ni mogoče zbuditi	Trajno ukinite zdravilo Ordspono. Razmislite o oskrbi na oddelku za intenzivno nego skladno s kliničnimi indikacijami, razmislite o mehanski

	oziroma potrebuje močne ali ponavljajoče se taktilne dražljaje, da se prebudi, ali • stupor ali koma ali konvulzije, bodisi: • življenjsko ogrožajoča dolgotrajna konvulzija (> 5 minut) ali • ponavljajoče se klinične ali električne konvulzije brez vmesne vrnitve na izhodiščno vrednost, ali motorični izvidi: • globoka žariščna motorična oslabelost, kot je hemipareza ali parapareza ali • zvišan intrakranialni tlak (IKT)/možganski edem z znaki/simptomi, kot so: • difuzni možganski edem pri nevrološkem slikanju ali • decerebrirana ali dekortikacijska drža ali • paraliza VI. možganskega živca ali • papiloedem ali • Cushingova triada	ventilaciji za zaščito dihalnih poti. • Podporna nega kot pri 1. stopnji. • Visoki odmerki kortikosteroidov.^{f, g} • Pri povišanem intrakranialnem tlaku (IKT)/možganskem edemu upoštevajte standardne ukrepe za obvladovanje IKT; razmislite o nevrološkem pregledu. Ob sočasnem CRS zdravite tudi s tocilizumabom.^e
^a Ocenite ICANS glede na oceno po soglasnih merilih ASTCT ICANS. ^b Stopnja ICANS je opredeljena z najhujšim dogodkom (ocena ICE, stopnja zavesti, konvulzije, motorični izvidi, zvišan IKT/možganski edem), ki ga ni mogoče pripisati nobenemu drugemu vzroku. ^c Če je bolnika mogoče zbuditi in je sposoben opraviti ocenjevanje ICE, ocenite: orientacijo (orientacija na leto, mesec, mesto, bolnišnico = 4 točke); poimenovanje (poimenovanje 3 predmetov, npr. pokažite na uro, svinčnik, gumb = 3 točke); upoštevanje navodil (npr. »pokažite mi dva prsta« ali »zaprite oči in iztegnite jezik« = 1 točka); pisanje (sposobnost pisanja standardnega stavka = 1 točka); in pozornost (štetje nazaj od 100 po deset = 1 točka). Če bolnika ni mogoče zbuditi in ne more opraviti ocene ICE (4. stopnja po ICANS) = 0 točk. ^d V primeru zakasnitve odmerka glejte preglednico 3 z informacijami o ponovni uvedbi zdravila Ordspono po zakasnitvi. ^e Tocilizumab 8 mg/kg intravensko v 1 uri (ne preseči 800 mg/odmerek). ^f Protiglivična profilaksa je priporočljiva pri bolnikih, ki prejemajo kortikosteroide za zdravljenje CRS in/ali nevrološke toksičnosti skladno s kliničnimi indikacijami. ^g Na primer metilprednizolon 1000 mg/dan intravensko 3 dni, čemur sledi hitro zmanjšanje.		

Drugi neželeni učinki

Preglednica 6: Spremembe odmerka za druge neželene učinke

Neželeni učinek	Resnost	Spremembe odmerka zdravila Ordspono
Reakcije, povezane z infundiranjem	2. stopnja	Začasno prekinite in ustrezno obvladajte. Nadaljujte s 50-odstotno hitrostjo infundiranja in jo povečajte, če jo bolnik prenaša.
	3. stopnja	Začasno prekinite in obvladajte v skladu s

Neželeni učinek	Resnost	Spremembe odmerka zdravila Ordospono
		standardno klinično prakso. Ko neželeni učinek izzveni, počakajte 24 ur in ponovite odmerek (pri odmerkih ≥ 2 mg odmerek zmanjšajte za 50 %).
	4. stopnja	Trajno ukinite.
Okužbe	Stopnje od 1 do 4	Pri bolnikih z aktivno okužbo dajanje zdravila Ordospono prekinite do razrešitve okužbe. ^a Pri 4. stopnji razmislite o trajni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ordospono. ^a
Nevrološka toksičnost, razen ICANS	2. ^b in 3. stopnja	Začasno prekinite zdravljenje z zdravilom Ordospono, dokler se simptomi nevrološke toksičnosti ne izboljšajo na 1. stopnjo ali izhodiščno vrednost. Zagotovite podporno terapijo in razmislite o nevrološkem pregledu.
	4. stopnja	Trajno ukinite zdravilo Ordospono.
Sindrom tumorske lize	3. in 4. stopnja	Začasno prekinite zdravljenje z zdravilom Ordospono in obvladujte skladno s standardno klinično prakso. Po popolnem izboljšanju stanja: • Pri odmerkih $\leq 0,5$ mg znova začnite z 0,2 mg (cikel 1, 1. dan). Če ni ponovitve, nadaljujte z urnikom odmerjanja iz preglednice 2. • Pri odmerkih ≥ 2 mg nadaljujte s 50 % zadnjega prejetega odmerka. Če ni ponovitve, nadaljujte z razporedom odmerjanja iz preglednice 2 brez preskakovanja odmerkov. • Če se TLS ponovi, obravnavajte v skladu s smernicami v tej preglednici. Med zaporednimi odmerki morata do konca cikla 1 poteči vsaj dva dni.
Nevtropenija	Absolutno število nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9/l$	Dajanje zdravila Ordospono prekinite, dokler se absolutno število nevtrofilcev ne poveča na najmanj $0,5 \times 10^9/l$. ^a
Trombocitopenija	Število trombocitov pod $50 \times 10^9/l$	Dajanje zdravila Ordospono prekinite, dokler se število trombocitov ne poveča na najmanj $50 \times 10^9/l$. ^a

Neželeni učinek	Resnost	Spremembe odmerka zdravila Ordspono
Drugi neželeni učinki	Drugi neželeni učinki 3. stopnje	Dajanje zdravila Ordspono prekinite do popolnega izboljšanja, izboljšanja na 1. stopnjo ali izboljšanja na izhodiščno stopnjo ter z odmerjanjem nadaljujte. ^a
	Drugi neželeni učinki 4. stopnje	Trajno ukinite. Bolniki s prehodnimi nenormalnimi laboratorijskimi vrednostmi 4. stopnje lahko zdravljenje ^a nadaljujejo po izboljšanju na 1. stopnjo ali izhodiščno stopnjo.
Neželeni učinki so bili ocenjeni na podlagi skupnih terminoloških meril za neželene dogodke Nacionalnega inštituta za raka (NCI CTCAE - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), različice 4.03 v študiji 1333 in različice 5.0 v študiji 1625. ^a Če pride do zakasnitve odmerka, glejte preglednico 3 za priporočila o ponovnem začetku dajanja zdravila Ordspono po zakasnitvi odmerka. ^b Preden se odločite za začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Ordspono, je treba upoštevati vrsto nevrološke toksičnosti.		

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Zdravila Ordspono niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3 do 10 x ULN in katera koli vrednost AST). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni mogoče dati nobenih priporočil glede odmerka (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ordspono pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ordspono je namenjeno samo za intravensko uporabo po razredčenju.

- Prvi cikel zdravila Ordspono se daje kot 4-urna infuzija. Če bolnik na 1. dan cikla 2 prenaša zdravilo Ordspono, se lahko za vse nadaljnje odmerke čas infundiranja skrajša na 1 uro. Glejte preglednico 2.
- Zdravilo Ordspono je treba v obliki intravenske infuzije dajati skozi namensko infuzijsko linijo.
- Zdravilo Ordspono se ne sme dajati kot hitro intravensko infuzijo ali bolus.
- Za premedikacijo in postmedikacijo glejte preglednico 1.
- Za odmerke, ki jih bolniki ne prenašajo, glejte preglednice 4, 5 in 6 z navodili za obvladovanje.

Zdravilo Ordspono je treba razredčiti z aseptično metodo.

Za navodila glede redčenja zdravila Ordspono pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Združljivi materiali za cevi so opisani tudi v poglavju 6.6. Priporočljiva je uporaba 0,2-mikronskega ali 5-mikronskega polietersulfonskega (PES) filtra.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Če se raztopina (humanega) albumina uporablja v primerih, kot je predlagano v poglavju 6.6, je treba jasno zabeležiti ime in številko serije, da se zagotovi popolna sledljivost.

Sindrom sproščanja citokinov (CRS) in z infundiranjem povezane reakcije (IRR)

Zdravilo Ordspono lahko povzroči sindrom sproščanja citokinov (CRS), ki je lahko resen ali življenjsko nevaren (glejte poglavje 4.8).

Klinični znaki in simptomi CRS so med drugim vključevali povišano telesno temperaturo, hipotenzijo, hipoksijo, tahikardijo, mrzlico, dispnejo in glavobol. Dogodki CRS so se pojavili predvsem v ciklu 1. Pri bolnikih s CRS so opazili prehodno zvišanje vrednosti jetrnih encimov. Za navodila za spremljanje in obravnavo CRS glejte poglavji 4.2 in 4.8.

Uvesti je treba zdravljenje v skladu z razporedom postopnega povečevanja odmerka, za zmanjšanje tveganja za CRS je treba dati premedikacijo in po dajanju zdravila Ordspono je treba bolnike ustrezno spremljati glede morebitnih CRS. Za zmanjšanje tveganja za CRS sta bila določena razporeda postopnega odmerjanja in dajanja premedikacije, ki ju je treba upoštevati (glejte poglavje 4.2).

Spremljanje in obravnavo CRS

Bolnike je treba med in po dajanju zdravila Ordspono spremljati glede znakov in simptomov CRS, da bi jih lahko takoj obvladali, zato morajo ostati v bližini usposobljene zdravstvene ustanove vsaj 24 ur po odmerjanju vsakega odmerka v okviru sheme postopnega odmerjanja zdravila Ordspono in po prvem polnem odmerku. Ob prvem znaku CRS je treba bolnike takoj ovrednotiti glede hospitalizacije, jih voditi v skladu z navodili iz preglednice 4 in jim zagotoviti podporno oskrbo. Na podlagi resnosti začasno ali trajno prekinite zdravljenje z zdravilom Ordspono. Bolnikom je treba svetovati, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če kadar koli opazijo znake ali simptome CRS.

Bolnike, pri katerih se pojavi CRS (ali drugi neželeni učinki, ki povzročijo motnje zavesti), ovrednotite in jim svetujte, naj do razrešitve težav ne vozijo in ne upravljajo težkih ali potencialno nevarnih strojev (glejte poglavje 4.7).

Nekatere manifestacije reakcij, povezanih z infundiranjem (IRR), so lahko klinično nerazločljive od manifestacij CRS. Pri IRR glede na resnost reakcije upočasnite hitrost infundiranja ali trajno ukinite uporabo zdravila Ordspono (glejte poglavje 4.2).

Resne okužbe

Zdravilo Ordspono lahko povzroči resne ali smrtne okužbe (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje in obravnava resnih okužb

Bolnike je treba pred in med zdravljenjem z zdravilom Ordspono spremljati glede pojava možnih bakterijskih, glivičnih in novih ali ponovno aktiviranih virusnih okužb ter jih ustrezno zdraviti. Zdravilo Ordspono se ne sme dajati v prisotnosti aktivne okužbe. Pri razmisleku o uporabi zdravila Ordspono pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb je potrebna previdnost. Po potrebi uporabite profilaktična protimikrobna zdravila.

Za vse bolnike je priporočljivo profilaktično zdravljenje pljučnice, povzročene s *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Preventivno zdravljenje je priporočljivo za bolnike z anamnezo okužb s herpesvirusom in okužbami s citomegalovirusom (CMV). Protivirusno zdravljenje je priporočljivo za bolnike s pozitivnim površinskim antigenom virusa hepatitisa B, središčnim antigenom virusa hepatitisa B in/ali merljivo virusno obremenitvijo. V skladu s smernicami je treba razmisliti o intravenskem imunoglobulinu (i.v. Ig) .

Med zdravljenjem z zdravilom Ordspono so poročali o febrilni nevtropeniji. V primeru febrilne nevtropenije je treba bolnike oceniti glede okužbe in jih zdraviti z antibiotiki, dajanjem tekočin in drugo podporno oskrbo v skladu z lokalnimi smernicami.

Glede na resnost začasno prekinite dajanje zdravila Ordspono ali razmislite o trajni ukinitvi uporabe zdravila Ordspono (glejte poglavje 4.2).

Nevrološka toksičnost

Po zdravljenju z zdravilom Ordspono so se pojavile nevrološke toksičnosti, kot so sindrom nevtoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), afazija in encefalopatija, ki so lahko hudi.

Spremljanje in obravnava nevroloških toksičnosti

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov nevrološke toksičnosti, jih oceniti in jim zagotoviti podporno zdravljenje; glede na resnost je treba uporabo zdravila Ordspono začasno prekiniti ali trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Bolnikom je treba svetovati, naj ob pojavu znakov ali simptomov nevrološke toksičnosti poiščejo zdravniško pomoč.

Sindrom tumorske lize (TLS)

Pri bolnikih, ki so prejeli odronekstamab, so poročali o TLS (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom, hitro proliferativnimi tumorji ali motnjami v delovanju ledvic je tveganje za sindrom tumorske lize večje. Bolniki s povečanim tveganjem za TLS morajo pred dajanjem odronekstamaba biti ustrezno hidrirani in preventivno jemati antihiperurikemična zdravila (npr. alopurinol ali rasburikaza).

Spremljanje in obravnava TLS

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov TLS, vključno s kemijskimi preiskavami krvi, morebitne nenormalnosti pa je treba takoj odpraviti.

Pnevmonitis/intersticijska pljučna bolezen (IPB)

Pri bolnikih, ki so prejeli odronekstamab, so poročali o pnevmonitisu/IPB, ki je lahko življenjsko ogrožajoč ali smrten, kar je treba upoštevati v primeru respiratornih simptomov brez prisotnega povzročitelja okužbe.

Kartica za bolnika

Kartica za bolnika opisuje pogoste znake in simptome CRS in nevrološke toksičnosti, vključno z ICANS, ter vsebuje navodila za situacije, v katerih mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč. Zdravnik se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Ordspono. Bolnikom je treba zagotoviti kartico za bolnika ter jim naročiti, naj jo vedno nosijo s seboj in naj jo pokažejo vsem zdravstvenim delavcem.

Imunizacija

Živih in/ali živih oslabljenih cepiv ne smete dajati sočasno z zdravilom Ordspono. Študij pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli živa cepiva, niso izvedli.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje polisorbato 80, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Začetek zdravljenja z zdravilom Ordspono povzroči prehodno zvišanje citokinov, kar lahko zavira encimske aktivnosti CYP450. Največje tveganje je med ciklom 1 pri bolnikih, ki sočasno prejemajo substrate CYP450, zlasti tiste z ozkim terapevtskim indeksom (npr. varfarin, ciklosporin ali teofilin). Ob začetku zdravljenja z zdravilom Ordspono je treba pri bolnikih, ki se zdravijo s substrati CYP450 z ozkim terapevtskim indeksom, razmisliti o terapevtskem spremljanju.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Ordspono in še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Ordspono pri nosečnicah ni. Študij vpliva na razmnoževanje ali razvoj živali z odronekstamabom niso izvedli. Znano je, da človeški imunoglobulin G (IgG) prehaja skozi placento, zato bi se lahko odronekstamab iz matere prenesel na razvijajoči se plod. Na podlagi mehanizma delovanja lahko dajanje odronekstamaba nosečnicam povzroči okvare ploda, vključno z limfocitopenijo celic B (glejte poglavje 5.1). Zdravila Ordspono ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni podatkov o prisotnosti odronekstamaba v človeškem mleku, učinkih na dojenega otroka ali učinkih na proizvodnjo mleka. Znano je, da se človeški IgG lahko izloča v materino mleko. Ženskam je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Ordspono in vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku ne dojijo zaradi morebitnega tveganja za resne neželene učinke pri dojenem otroku.

Plodnost

Podatki o vplivu odronekstamaba na plodnost niso na voljo. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na moške ali ženske reproduktivne organe ali parametre plodnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ordospono ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike, pri katerih se pojavi CRS (ali drugi neželeni učinki, ki povzročijo motnje zavesti), ovrednotite in jim svetujte, naj do razrešitve težav ne vozijo in ne upravljajo težkih ali potencialno nevarnih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili sindrom sproščanja citokinov (54 %), nevtropenija (41 %), pireksija (39 %), anemija (38 %), trombocitopenija (27 %), driska (24 %) in COVID-19 (22 %).

Najpogostejši hudi neželeni učinki (stopnja NCI CTCAE ≥ 3) so bili nevtropenija (34 %), anemija (19 %), trombocitopenija (13 %), limfopenija (12 %), pljučnica (10 %), levkopenija (9 %), COVID-19 (8 %), hipokaliemija (6 %) in hiperglikemija (5 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki so bili sindrom sproščanja citokinov (14 %), pljučnica (9 %), covid-19 (9 %) in pireksija (6 %).

Pogostnost prekinitve infundiranja zdravila Ordospono zaradi neželenega učinka je bila 16 %. Pogostnost prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila 14 %. Najpogostejši neželeni učinki, ki so privedli do prekinitve zdravljenja, so bili COVID-19 (2,4 %), pljučnica (1,3 %) in encefalopatija (0,8 %).

Preglednica neželenih učinkov

Če ni navedeno drugače, pogostnost neželenih učinkov temelji na pogostnosti neželenih učinkov, ki so jih s kumulativno varnostno analizo odkrili pri 372 bolnikih, ki so prejeli odronekstamab kot eno samo zdravilo in ki so sodelovali v dveh odprtih, multicentričnih študijah (študiji 1333 in 1625), med katerimi je bilo 153 bolnikov z r/r FL in 219 bolnikov z r/r DLBCL. Mediana izpostavljenost odronekstamabu je bila 20,4 tedna (razpon: 0,4–195,7 tedna) (glejte poglavje 5.1).

Med razvojem sta bila uporabljena dva različna režima postopnega odmerjanja. Režim postopnega odmerjanja je bil spremenjen za zmanjšanje tveganja za CRS po vključitvi 175 bolnikov (74 bolnikov z r/r FL in 101 bolnik z r/r DLBCL). Podatki za CRS in IRR so opisani pri 197 bolnikih (79 z r/r FL in 118 z r/r DLBCL), ki so prejeli priporočeni režim postopnega odmerjanja.

Neželeni učinki so v spodnji preglednici 7 navedeni glede na organske sisteme po klasifikaciji MedDRA in kategorije pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni v padajočem vrstnem redu glede na pogostnost po organskem sistemu in prednostnem izrazu.

Preglednica 7: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ordospono

Organski sistem prednostni izraz	Vse stopnje	3. ali 4. stopnja
Infekcijske in parazitske bolezni		
COVID-19 ^a	Zelo pogosti	Pogosti
Pljučnica ^b	Zelo pogosti	Zelo pogosti
Okužba s citomegalovirusom ^c	Zelo pogosti	Pogosti
Okužba zgornjih dihal ^d	Zelo pogosti	Občasni
Okužba sečil	Zelo pogosti	Pogosti

Okužba s herpesvirusom ^e	Zelo pogosti	Pogosti
Okužba dihal ^f	Pogosti	Pogosti
Glivična okužba ^g	Pogosti	Občasni
Sinusitis	Pogosti	Občasni
Sepsa ^h	Pogosti	Pogosti
Bakteriemija	Pogosti	Pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
Anemija	Zelo pogosti	Zelo pogosti
Nevtropenija	Zelo pogosti	Zelo pogosti
Trombocitopenija	Zelo pogosti	Zelo pogosti
Levkopenija	Zelo pogosti	Pogosti
Limfopenija	Zelo pogosti	Zelo pogosti
Febrilna nevtropenija	Pogosti	Pogosti
Bolezni imunskega sistema		
Sindrom sproščanja citokinov ⁱ	Zelo pogosti	Pogosti
Presnovne in prehranske motnje		
Hipokaliemija	Zelo pogosti	Pogosti
Zmanjšan apetit	Zelo pogosti	Občasni
Hiperglikemija	Zelo pogosti	Pogosti
Hiponatriemija	Zelo pogosti	Pogosti
Hipofosfatemija	Zelo pogosti	Pogosti
Hipomagneziemija	Pogosti	Ni poročil
Hipoalbuminemija	Pogosti	Občasni
Sindrom tumorske lize	Občasni	Občasni
Psihiatrične motnje		
Nespečnost	Zelo pogosti	Občasni
Spremembe duševnega stanja ^j	Pogosti	Pogosti
Bolezni živčevja		
Glavobol	Zelo pogosti	Občasni
Periferna nevropatija	Pogosti	Občasni
Afazija ^k	Občasni	Občasni
Nevrotoksičnost	Občasni	Občasni
Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imenskimi efekorskimi celicami ^l	Občasni	Ni poročil
Srčne bolezni		
Tahikardija	Pogosti	Pogosti
Žilne bolezni		
Hipotenzija	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
Kašelj	Zelo pogosti	Ni poročil

Dispneja	Zelo pogosti	Občasni
Intersticijska pljučna bolezen	Pogosti	Pogosti
Bolezni prebavil		
Driska	Zelo pogosti	Pogosti
Navzea	Zelo pogosti	Občasni
Bolečine v trebuh ^m	Zelo pogosti	Pogosti
Zaprto	Zelo pogosti	Ni poročil
Bruhanje	Zelo pogosti	Občasni
Bolezni kože in podkožja		
Izpuščaj ⁿ	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
Mišično-skeletne bolečine	Zelo pogosti	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
Pireksija	Zelo pogosti	Pogosti
Utrujenost ^o	Zelo pogosti	Pogosti
Edem ^p	Zelo pogosti	Pogosti
Preiskave		
Zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze	Zelo pogosti	Pogosti
Zvišane vrednosti aspartat-aminotransferaze	Zelo pogosti	Pogosti
Zvišane vrednosti gama-glutamilttransferaze	Pogosti	Pogosti
Zvišane vrednosti bilirubina v krvi	Pogosti	Pogosti
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		
Reakcije, povezane z infundiranjem ⁱ	Zelo pogosti	Pogosti
Neželeni učinki so bili ocenjeni na podlagi skupnih terminoloških meril za neželene dogodke Nacionalnega inštituta za raka (NCI CTCAE), različice 4.03 v študiji 1333 in različice 5.0 v študiji 1625. CRS je bil ocenjen z uporabo soglasnih meril Ameriškega združenja za transplantacijo in celično terapijo (ASTCT) (Lee et al., 2019). ^a Vključuje COVID-19 in pljučnico zaradi COVID-19. ^b Vključuje bakterijsko, glivično in virusno pljučnico, vključno s CMV in PJP. ^c Vključuje okužbe s CMV, reaktivacije in viremijo. ^d Vključuje nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in virusno okužbo zgornjih dihal. ^e Vključuje okužbo s herpesvirusom in herpes zoster. ^f Vključuje bakterijske in virusne okužbe. ^g Vključuje sistemske okužbe, okužbe sluznice in glivične okužbe kože. ^h Vključuje bakterijsko seps, s psevdomonasom povzročeno seps, seps in septični šok. ⁱ O dogodkih CRS in IRR so poročali po presoji raziskovalca s smernicami, ki so temeljile na času pojava od začetka infundiranja. O podatkih za te dogodke so poročali pri bolnikih, zdravljenih s priporočenim režimom postopnega odmerjanja (N = 197). ^j Vključuje spremembe duševnega stanja, kognitivne motnje, encefalopatijo, zaspanost, zmedenost, motnje pozornosti in dezorientacijo. ^k Vključuje afazijo in disartrijo. ^l Ocenjevanje encefalopatije, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICE), se ni izvajalo sistematično. ^m Vključuje napihnjenost trebuha, nelagodje v trebuhu, bolečine v trebuhu, bolečino v spodnjem		

	delu trebuha in bolečino v zgornjem delu trebuha.
ⁿ	Vključuje dermatitis, eritem, makulo-papularni izpuščaj, pruritični izpuščaj in toksični kožni izpuščaj.
^o	Vključuje astenijo, utrujenost, splošno slabo počutje in letargijo.
^p	Vključuje lokalizirani edem, generalizirani edem in pljučni edem.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

Pri bolnikih z r/r FL, zdravljenih s priporočenim režimom postopnega odmerjanja, je bila stopnja CRS 58 %, vključno s CRS 1. stopnje (47 %), CRS 2. stopnje (10 %) in CRS 3. stopnje (1,3 %). Recidivni CRS se je pojavil pri 32 % bolnikov z r/r FL. Pri bolnikih z r/r DLBCL, zdravljenih s priporočenim režimom postopnega odmerjanja, je bila stopnja CRS 52 %, vključno s CRS 1. stopnje (35 %), CRS 2. stopnje (16 %) in CRS 3. stopnje (0,8 %). Recidivni CRS se je pojavil pri 20 % bolnikov z r/r DLBCL.

Pri bolnikih z r/r FL ali r/r DLBCL (združeni podatki), zdravljenih s priporočenim režimom postopnega odmerjanja, je 24 % bolnikov imelo CRS po 1. ali 2. dnevu cikla 1, 29 % bolnikov je imelo CRS po 8. ali 9. dnevu cikla 1, 26 % bolnikov pa je imelo CRS po 15. ali 16. dnevu cikla 1. Od cikla 2 dalje je CRS imelo 22 % bolnikov. Od cikla 3 dalje je CRS imelo 4,6 % bolnikov. Z nadaljevanjem odmerjanja zdravila Ordspono sta se pojavnost in resnost CRS zmanjšali.

Pri bolnikih, ki so imeli CRS, jih je imelo 96 % začetni dogodek CRS med postopnim odmerjanjem ali po prvem odmerku 80 mg za r/r FL oz. 160 mg za r/r DLBCL. 3,7 % bolnikov je prvi dogodek CRS imelo po drugem odmerku 80 mg za r/r FL oz. 160 mg za r/r DLBCL.

Mediani čas od konca infuzije do začetka CRS pri vseh odmerkih v združeni skupini bolnikov, zdravljenih s priporočenim režimom postopnega odmerjanja, je bil 19,8 ure (razpon: od -3,4 ure do 9 dni). Mediani čas od konca infuzije do začetka CRS na 1. ali 2. dan cikla 1 je bil 6 ur (razpon: od -2,4 ure do 4 dni), na 8. ali 9. dan cikla 1 je bil 22 ur (razpon: od 3,7 ure do 5 dni), na 15. ali 16. dan cikla 1 pa 22 ur (razpon: od -3,4 ure do 9 dni). Prehodno povišanje jetrnih encimov (ALT ali AST > 3 x ULN) se je pojavilo sočasno s CRS pri 6,5 % bolnikov s CRS. En bolnik (0,5 %) je zdravljenje prenehal zaradi CRS.

99 % dogodkov CRS je izzvenelo, mediano trajanje CRS pa je bilo 2 dni (razpon: 1–10 dni).

24 % bolnikov, zdravljenih s priporočenim režimom postopnega odmerjanja, je za zdravljenje CRS prejelo tocilizumab, 26 % kortikosteroide, 13 % pa je prejelo tocilizumab in kortikosteroide.

Hospitalizacija zaradi CRS pri bolnikih, zdravljenih s priporočenim režimom postopnega odmerjanja, je bila izvedena pri 14 % bolnikov, njeno mediano trajanje pa je bilo 2,0 dneva (razpon: 1,0–9,0 dneva).

Resne okužbe

Med 153 bolniki z r/r FL, ki so prejeli zdravilo Ordspono, so se resne okužbe pojavile pri 44 %, okužbe 3. stopnje pri 27 %, okužbe 4. stopnje pa pri 2,6 % bolnikov. Okužbe, ki so bile v obdobju 90 dni po zadnjem odmerku smrtne, so se pojavile pri 8 % (13/153) bolnikov, od teh okužb pa jih je bilo 62 % (8/13) posledica covida-19. Najpogostejše resne okužbe 3. stopnje so bile COVID-19 (9 %), pljučnica (8 %), pljučnica zaradi covida-19 (7 %), okužba s citomegalovirusom (3,3 %), okužba sečil (2,6 %), sepsa (2,6 %) in reaktivacija okužbe s citomegalovirusom (2,0 %).

Med 219 bolniki z r/r DLBCL, ki so prejeli zdravilo Ordspono, so se resne okužbe pojavile pri 33 %, okužbe 3. stopnje pri 20 %, okužbe 4. stopnje pa pri 0,9 % bolnikov. Okužbe, ki so bile v obdobju 90 dni po zadnjem odmerku smrtne, so se pojavile pri 9 % (19/219) bolnikov, od teh okužb pa jih je bilo 42 % (8/19) posledica covida-19. Najpogostejše resne okužbe 3. ali višje stopnje so bile

pljučnica (10 %), COVID-19 (6 %), pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii* (3,7 %), sepsa (3,2 %) in pljučnica zaradi covid-19 (2,7 %).

Nevrološka toksičnost

Med 372 bolniki z r/r FL ali r/r DLBCL, ki so prejeli zdravilo ORDSPONO, so bile najpogostejše nevrološke toksičnosti katere koli stopnje glavobol (13 %), omotica (8 %), tesnoba (4,3 %) in zmedenost (3,5 %) ter encefalopatija (3 %). Nevrološki neželeni učinki 3. ali 4. stopnje so se pojavili pri 7 % bolnikov. Pri enem bolniku (0,3 %) so poročali o dogodku ICANS (2. stopnja).

Sindrom tumorske lize

Med 372 bolniki z r/r FL ali r/r DLBCL, ki so prejeli zdravilo ORDSPONO, so o TLS poročali pri 0,5 % bolnikov (N = 2); oba dogodka sta bila 3. stopnje. TLS se je pojavil 2. in 7. dan, oba dogodka pa sta izzvenela v 2 dneh.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Ordspono, so poročali o prevelikem odmerjanju, ki je bilo več kot dvakrat večje od priporočenega odmerka. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavili simptomi, skladni z znanimi tveganji zdravila Ordspono (glejte poglavje 4.8). V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); druga monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: L01FX34

Mehanizem delovanja

Odronekstamab je človeško bispecifično protitelo IgG4, ki se veže na CD20, površinski antigen celic B, ki je prisoten na normalnih in malignih celicah B, in na CD3, antigen celic T, ki je povezan s kompleksom receptorjev celic T. Hkratna aktivacija obeh krakov odronekstamaba povzroči nastanek sinapse med celico T in celico, ki izraža CD20, kar povzroči aktivacijo celic T in nastanek poliklonskega citotoksičnega odziva celic T. Posledica tega je preusmeritev lize ciljnih celic, vključno z malignimi celicami B.

Farmakodinamični učinki

Število celic B v obtoku

Po dajanju priporočenih odmerkov odronekstamaba se je mediano število celic B v obtoku do 4. tedna (1. dan cikla 2) zmanjšalo na nezaznavno raven (< 1 celica/mikroliter). Do te spremembe je prišlo po prvem 80-miligramskem odmerku za r/r FL oz. 160-miligramskem odmerku za r/r DLBCL, ki so ga prejeli bolniki, ki so imeli ob izhodišču zaznavno število celic B. Deplecija celic B se je pri bolnikih ohranila tekom zdravljenja.

Koncentracija citokinov

Izmerjene so bile koncentracije citokinov (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α in IFN- γ) v serumu. Prehodno zvišanje citokinov v obtoku so opazili pri odmerkih 0,2 mg in več. Po uporabi priporočenega režima postopnega odmerjanja odronekstamaba so v 24 urah po vsaki intravenski infuziji v ciklu 1 opazili največje povišanje sistemskih koncentracij citokinov, ki je bilo običajno opaženo v prvih dveh tednih. Povišane koncentracije citokinov so se v obdobju postopnega odmerjanja (cikel 1) večinoma vrstile na izhodiščno vrednost pred naslednjo infuzijo. Po nadaljnjih odmerkih so opazili omejeno sproščanje citokinov.

Imunogenost

Med zdravljenjem v študiji 1625 in študiji 1333 so protitelesa proti odronekstamabu (ADA - anti-odronextamab antibodies) odkrili pri 1,5 % (6/400) bolnikov. Nevtralizirajočih protiteles niso opazili. Ugotovljenih ni bilo nobenih dokazov o vplivu ADA na farmakokinetiko ali varnost, vendar pa je podatkov še vedno malo.

Klinična učinkovitost in varnost

Recidivni ali refraktarni folikularni limfom (r/r FL)

Učinkovitost zdravila Ordspono je bila ocenjena pri 128 bolnikih z r/r FL (na podlagi razvrstitve SZO iz leta 2017) v odprti, multicentrični, nerandomizirani, večkohortni študiji: študiji 1625. V preskušanje so bili vključeni odrasli bolniki s histološko potrjenim folikularnim limfomom 1.–3.a stopnje, pri katerih se je bolezen ponovila ali postala refraktarna po vsaj dveh predhodnih linijah sistemskega zdravljenja, vključno s protitelesi proti CD20 in alkilirajočim citostatikom. Ta študija je vključevala bolnike z ustreznim delovanjem kostnega mozga in organov. Iz študije so bili izključeni bolniki z vpletenostjo centralnega živčnega sistema (CŽS) ali predhodno alogensko presaditvijo matičnih celic.

Po postopnem odmerjanju v ciklu 1 so bolnike do konca cikla 4 zdravili z zdravilom Ordspono 80 mg na teden, čemur je sledilo zdravljenje z odmerkom 160 mg vsaka 2 tedna do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolniki, ki so popoln odziv (CR - complete response) ohranili 9 mesecev, so prešli z vzdrževalnega odmerjanja 160 mg vsaka 2 tedna na 160 mg vsake 4 tedne.

Med 128 bolniki z r/r FL v študiji 1625 je bila mediana starost 61 let (razpon: 22–84). 38 % je bilo starih 65 let ali več; 53 % jih je bilo moških; 62 % jih je bilo belcev, 27 % jih je bilo Azijcev; 51 % jih je imelo ECOG PS 0 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status), 48 % pa ECOG PS 1. Mediano število predhodnih terapij je bilo 3 (razpon: 2–13). 72 % bolnikov je imelo bolezen, refraktarno na zadnjo linijo zdravljenja; 74 % jih je imelo bolezen, refraktarno na protitelesa proti CD20 v zgodnejši liniji zdravljenja; 42 % jih je imelo dvojno refraktarno bolezen (tako na protitelesa proti CD20 kot na alkilirajoče citostatike) v kateri koli liniji zdravljenja. 14 % bolnikov je prejelo predhodni zaviralec PI3K, 13 % jih je prejelo predhodni lenalidomid v kombinaciji z rituksimabom; 26 % bolnikov je imelo oceno 2 (zmerno), 58 % pa oceno 3–5 (visoko) po mednarodnem prognostičnem indeksu za folikularne limfome (FLIPI); 14 % bolnikov je imelo obsežno bolezen, pri 49 % je bolezen napredovala v predhodnih 24 mesecih (POD24), 30 % pa je imelo predhodno presaditev krvotvornih matičnih celic (HSCT).

Učinkovitost je bila ugotovljena na podlagi primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti stopnje objektivnega odziva (ORR - objective response rate) in sekundarnega opazovanega dogodka trajanja odziva (DOR - duration of response) po oceni neodvisnega centralnega odbora za pregled (IRC - independent central review committee) na podlagi meril po Luganu iz leta 2014 (glejte preglednico 8).

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z r/r FL v študiji 1625

Opazovani dogodki učinkovitosti	Ordspono (N = 128)
Stopnja objektivnega odziva % (ORR) (n)	80 % (103)

Opazovani dogodki učinkovitosti	Ordspono (N = 128)
(95-odstotni IZ)	(73; 87)
Stopnja popolnega odziva (CR - complete response), % (n) (95-odstotni IZ)	73 % (94) (65; 81)
Stopnja delnega odziva (PR - partial response), % (n) (95-odstotni IZ)	7 % (9) (3,3; 13)
Trajanje odziva (DOR)^a	N = 103
Bolniki z dogodkom, % (n)	42 % (43)
Mediana, meseci (95-odstotni IZ)	23 (18, NE)
Trajanje popolnega odziva (DOCR)^b	N = 94
Bolniki z dogodkom, % (n)	38 % (36)
Mediana, meseci (95-odstotni IZ)	25 (20, NE)
IZ = interval zaupanja; NE = ni mogoče oceniti (not estimable). ^a Vrednost DOR je opredeljena kot čas od začetnega pojava dokumentiranega PR ali CR, dokler bolnik ne doživi dogodka (dokumentirano napredovanje bolezni ali smrt zaradi katerega koli vzroka, kar nastopi prej). ^b Vrednost DOCR je opredeljena kot čas od začetnega pojava dokumentiranega CR, dokler bolnik ne doživi dogodka (dokumentirano napredovanje bolezni ali smrt zaradi katerega koli vzroka, kar nastopi prej).	

Prva ocena odziva je bila izvedena pri 12 tednih. Mediani čas do prvega odziva je bil 2,7 meseca (razpon: 1,8–7,9 meseca), mediani čas do prvega popolnega odziva pa 2,7 meseca (razpon: 2,3–7,9 meseca).

Mediana spremljanja za DOR je bila 17,6 meseca (95-odstotni IZ: 14,8; 29 mesecev).

Recidivni ali refraktarni difuzni velikocelični limfom B (r/r DLBCL)

Učinkovitost zdravila Ordspono je bila ocenjena pri 187 bolnikih z r/r DLBCL (na podlagi razvrstitve SZO iz leta 2017) v dveh odprtih, multicentričnih, nerandomiziranih, večkohortnih študijah: študiji 1625 (n = 127) in študiji 1333 (n = 60). Obe študiji sta vključevali odrasle bolnike z r/r DLBCL po vsaj dveh predhodnih linijah sistemskega zdravljenja, vključno s protitelesom proti CD20 in alkilirajočim citostatikom. Študija 1333 je vključevala bolnike, pri katerih je bolezen napredovala po zdravljenju s CAR-T. Obe študiji sta vključevali bolnike z ustreznim delovanjem kostnega mozga in organov. Iz študij so bili izključeni bolniki z vpletenostjo centralnega živčnega sistema (CŽS) ali predhodno alogensko presaditvijo matičnih celic.

Po postopnem odmerjanju v ciklu 1 so bolnike do konca cikla 4 zdravili z zdravilom Ordspono 160 mg na teden, čemur je sledilo zdravljenje z odmerkom 320 mg vsaka 2 tedna do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolniki, ki so CR ohranili 9 mesecev, so prešli z odmerka 320 mg vsaka 2 tedna na 320 mg vsake 4 tedne.

Študija 1625: bolniki z r/r DLBCL, ki še niso bili zdravljeni s CAR-T

Med 127 bolniki z r/r DLBCL v študiji 1625 je bila mediana starost 67 let (razpon: 24–88). 57 % je bilo starih 65 let ali več; 60 % jih je bilo moških; 48 % jih je bilo belcev, 42 % jih je bilo Azijcev; 32 % jih je imelo ECOG PS 0, 68 % pa ECOG PS 1. Mediano število predhodnih zdravljenj je bilo 2 (razpon: 2–8). Diagnoza je bila pri 76 % bolnikov de novo DLBCL, pri 19 % DLBCL, ki se je transformiral iz indolentnega limfoma, pri 6 % pa Richterjeva transformacija. Od teh bolnikov jih je 87 % imelo bolezen, ki je bila refraktarna na zadnjo linijo zdravljenja; 55 % jih je imelo primarno refraktarno bolezen, 91 % jih je imelo DLBCL NOS, 9 % jih je imelo visokomaligni limfom B z „double hit“ ali „triple hit“ preureditvijo genov (preureditev MYC ter BCL2 in/ali BCL6), 56 % jih je imelo oceno 3 (zmerno-visoko) do 5 (visoko) po mednarodnem prognostičnem indeksu (IPI), 44 % jih je imelo DLBCL tipa aktivirani B-celični limfom (ABC) /DLBCL tipa B-celični limfom negerminalnega centra (ne-GCB), 78 % jih je imelo bolezen, ki je bila refraktarna na protitelesa proti CD20 v zgodnejši liniji zdravljenja; 65 % jih je imelo dvojno refraktarno bolezen (na protitelesa proti CD20 in na alkilirajoča sredstva) v kateri koli liniji zdravljenja; 17 % jih je imelo predhodno HSCT.

Učinkovitost je bila ugotovljena na podlagi primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti stopnje objektivnega odziva (ORR) in sekundarnega opazovanega dogodka trajanja odziva (DOR) po oceni neodvisnega centralnega odbora za pregled (IRC) na podlagi meril po Luganu iz leta 2014 (glejte preglednico 9).

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z r/r DLBCL v študiji 1625

Opazovani dogodki učinkovitosti	Ordspono (N = 127)
Stopnja objektivnega odziva (ORR)% (n) (95-odstotni IZ)	52 % (66) (43; 61)
Stopnja popolnega odziva (CR), % (n) (95-odstotni IZ)	31 % (40) (24; 40)
Stopnja delnega odziva (PR), % (n) (95-odstotni IZ)	20 % (26) (14, 29)
Trajanje odziva (DOR)^a	N = 66
Bolniki z dogodkom, % (n)	61 % (40)
Mediana, meseci (95-odstotni IZ)	11 (5, 25)
Trajanje popolnega odziva (DOCR)^b	N = 40
Bolniki z dogodkom, % (n)	50 % (20)
Mediana, meseci (95-odstotni IZ)	18 (10, NE)
IZ = interval zaupanja; K-M = Kaplan-Meier; NE = ni mogoče oceniti.	
^a Vrednost DOR je opredeljena kot čas od začetnega pojava dokumentiranega PR ali CR, dokler bolnik ne doživi dogodka (dokumentirano napredovanje bolezni ali smrt zaradi katerega koli vzroka, kar nastopi prej).	
^b Vrednost DOCR je opredeljena kot čas od začetnega pojava dokumentiranega CR, dokler bolnik ne doživi dogodka (dokumentirano napredovanje bolezni ali smrt zaradi katerega koli vzroka, kar nastopi prej).	

Prva ocena odziva je bila izvedena pri 12 tednih. Mediani čas do prvega odziva je bil 2,6 meseca (razpon: 0,8–6,4 meseca), mediani čas do prvega popolnega odziva pa 2,6 meseca (razpon: 1,4–8,1 meseca).

Mediana spremljanja za DOR je bila 30 mesecev (95-odstotni IZ: 14,7; 32,2 meseca).

Študija 1333: bolniki z r/r DLBCL po zdravljenju s CAR-T

V študiji 1333 pri 60 bolnikih z r/r DLBCL z recidivom ali brez odziva na terapijo CAR-T je bila mediana starost 63 let (razpon: 27–82), 45 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več; 65 % jih je bilo moških; 77 % jih je bilo belcev, 3,3 % jih je bilo črncev, 8 % jih je bilo Azijcev; 23 % jih je imelo

oceno ECOG PS 0, 77 % pa ECOG PS 1. Mediano število sistemskih predhodnih terapij je bilo 3 (razpon: 2–9), pri čemer 72 % bolnikov ni pokazalo odziva na CAR-T v kateri koli liniji zdravljenja.

Učinkovitost je bila ugotovljena na podlagi primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti stopnje objektivnega odziva (ORR) in sekundarnega opazovanega dogodka trajanja odziva (DOR) po oceni neodvisnega centralnega odbora za pregled (IRC) na podlagi meril po Luganu iz leta 2014 (glejte preglednico 10).

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z r/r DLBCL v študiji 1333

Opazovani dogodki učinkovitosti	Ordspono (N = 60)
Stopnja objektivnega odziva (ORR) % (n) (95-odstotni IZ)	48 % (29) (35; 62)
Popoln odziv (CR), % (n) (95-odstotni IZ)	32 % (19) (20; 45)
Delni odziv (PR), % (n) (95-odstotni IZ)	17 % (10) (8, 29)
Trajanje odziva (DOR)^a	N = 29
Bolniki z dogodkom, % (n)	38 % (11)
Mediana, meseci (95-odstotni IZ)	15 (3; NE)
IZ = interval zaupanja; K-M = Kaplan-Meier; NE = ni mogoče oceniti. ^a Vrednost DOR je opredeljena kot čas od začetnega pojava dokumentiranega PR ali CR, dokler bolnik ne doživi dogodka (dokumentirano napredovanje bolezni ali smrt zaradi katerega koli vzroka, kar nastopi prej).	

Srednje trajanje spremljanja DOR je bilo 15 mesecev (95-odstotni IZ: 4,3; 16,3 meseca).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ordspono za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju malignih novotvorb zrelih celic B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika (FK) odronekstamaba je bila opredeljena pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom B (B-NHL) v razponu odmerkov od 0,03 mg do 320 mg po intravenski infuziji. Med obdobjem postopnega odmerjanja je porazdelitev odronekstamaba odvisna od koncentracije in časa. s Povečanjem odmerka pri nadaljnjem zdravljenju na ≥ 80 mg postane FK profil odronekstamaba linearen in sorazmeren z odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja. Parametri izpostavljenosti pri odmerkih ≥ 80 mg so bili približno sorazmerni z odmerkom (glejte preglednico 11). FK je bila podobna v vseh ocenjenih populacijah bolnikov z B-NHL.

Preglednica 11: Predvideni parametri izpostavljenosti priporočenega odmerka za odronekstamab

	C _{max} (mg/l) ^a	C _{trough} (mg/l) ^a	AUC _τ (mg*dan/l) ^{a,b}
Folikularni limfom			
80 mg na teden (12. teden, cikel 4, 15. dan)	44,7 (18,4; 71,4)	28,8 (8,55; 47,9)	238 (88,1; 389)

	C_{max} (mg/l)^a	C_{trough} (mg/l)^a	AUC_τ (mg*dan/l)^{a,b}
160 mg vsaka 2 tedna (stanje dinamičnega ravnovesja, 24.–26. teden)	67,9 (29,8; 105)	32,6 (6,95; 55,6)	600 (216, 954)
Difuzni velikocelični limfom B			
160 mg na teden (12. teden, cikel 4, 15. dan)	98,2 (49,2; 151)	66,9 (27,6; 103)	544 (254, 825)
320 mg vsaka 2 tedna (stanje dinamičnega ravnovesja, 24.–26. teden)	147 (82,2; 223)	77,9 (35,2; 126)	1380 (672, 2090)
^a Vrednosti so mediane ter 5. in 95. percentil iz simulacije 507 preiskovancev z B-NHL.			
^b AUC _τ za določen interval odmerjanja.			

Porazdelitev

Ocenjena geometrijska sredina (CV %) prostornine porazdelitve odronekstamaba v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je 9,34 l (CV % 48,5).

Biotransformacija

Odronekstamab naj bi se presnavljal v majhne peptide po katabolnih poteh.

Izločanje

Izločanje odronekstamaba poteka prek dveh vzporednih procesov: linearne, nenasitljivega katabolnega procesa in nelinearne poti, ki jo uravnavajo nasitljive tarče in ki ima večji očistek pri manjših odmerkih.

Po zadnjem odmerku 160 mg enkrat vsaka 2 tedna v stanju dinamičnega ravnovesja je bil čas za doseg nižje meje kvantifikacije (LLOQ, 0,00313 mg/l) 19 tednov, čas za doseg 1 % mediane C_{max} odmerka 160 mg enkrat vsaka 2 tedna pa 12 tednov.

Po zadnjem odmerku 320 mg enkrat vsaka 2 tedna v stanju dinamičnega ravnovesja je bil čas za doseg LLOQ (0,00313 mg/l) 24 tednov, čas za doseg 1 % mediane C_{max} odmerka 320 mg enkrat vsaka 2 tedna pa 16 tednov.

Posebne populacije

Glede na starost (22 do 89 let; N = 507), spol, raso [belci (N = 316), Azijci (N = 129) ali črnci (N = 7)], telesno maso, okvaro ledvic ali blago do zmerno okvaro jeter ni bilo opaženih klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti odronekstamabu.

Okvara ledvic

Analiza farmakokinetike odronekstamaba v populaciji je pokazala, da očistek kreatinina (CrCL) ne vpliva na farmakokinetiko odronekstamaba. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in z blago (N = 178; CrCL ≥ 60 do < 90 ml/min), zmerno (N = 110; CrCL ≥ 30 do < 60 ml/min) in hudo okvaro ledvic (N = 4; CrCL ≥ 15 do < 30 ml/min) ni bilo opaženih klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti odronekstamabu.

Okvara jeter

Pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter in z blago (N = 78; skupni bilirubin > ULN do 1,5 x ULN ali AST > ULN) in zmerno (N = 5; skupni bilirubin > 1,5 do 3 x ULN in katera koli vrednost AST) okvaro jeter ni bilo opaženih klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti odronekstamabu. Učinki hude (skupni bilirubin > 3 do 10 x ULN in katera koli vrednost AST) okvare jeter na PK odronekstamaba niso znani.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij kancerogenosti ali genotoksičnosti z odronekstamabom niso izvedli.

Prav tako ni bilo izvedenih posebnih študij za oceno možnih učinkov odronekstamaba na plodnost. V 16-tedenski toksikološki študiji pri opicah cynomolgus niso opazili neželenih učinkov na moške ali ženske reproduktivne organe ali učinkov na analizo semena ali menstrualne cikle.

Študij razvojne toksičnosti pri živalih z odronekstamabom niso izvedli. Na podlagi mehanizma delovanja lahko odronekstamab povzroči fetalno limfocitopenijo celic B, ki je lahko škodljiva za plod, in prehodni CRS, ki je lahko škodljiv za vzdrževanje nosečnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev monoklorid monohidrat
Saharoza
Polisorbat 80 (E433)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Razredčena raztopina

Za razredčeno raztopino za infundiranje zdravila Ordspono je bila dokazana kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo, kot sledi:

- v hladilniku (2–8 °C) za vse odmerke do 24 ur;
- pri sobni temperaturi (20–25 °C) do 6 ur za 0,2-miligramske odmerke s (humanim) albuminom;
- pri sobni temperaturi (20–25 °C) do 12 ur za 0,5-miligramske ali večje odmerke.

Zavržite razredčeno raztopino za infundiranje, če čas shranjevanja presega te omejitve.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, pri čemer čas shranjevanja pri temperaturi 2–8 °C običajno ni daljši od 24 ur, razen če je bilo razredčenje izvedeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v 2-mililitrski prozorni stekleni viali tipa I s sivim prevlečenim klorobutilnim zamaškom, zapečateni z aluminijastim tesnilom, pokriti s temno modrim snemljivim gumbom in napolnjeni z 2 mg odronekstamaba.

Pakiranje z eno vialo.

80 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

4 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v 10-mililitrski prozorni stekleni viali tipa I s sivim prevlečenim klorobutilnim zamaškom, zapečateni z aluminijastim tesnilom, pokriti s svetlo zelenim snemljivim gumbom in napolnjeni z 80 mg odronekstamaba.

Pakiranje z eno vialo.

320 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

16 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v 20-mililitrski prozorni stekleni viali tipa I s sivim prevlečenim klorobutilnim zamaškom, zapečateni z aluminijastim tesnilom, pokriti z belim snemljivim gumbom in napolnjeni s 320 mg odronekstamaba.

Pakiranje z eno vialo.

6.6 Posebni previdnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Splošni previdnostni ukrepi

Med celotnim rokovanjem s tem zdravilom je treba upoštevati ustrezno aseptično metodo. Zdravilo Ordspono ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratno uporabo. Zavržite neuporabljen del zdravila, ki ostane v viali. Ne stresajte.

Navodila za redčenje

Pred uporabo preglejte glede vsebnosti delcev in spremembe barve. Ordspono je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina. Vialo zavržite, če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje delce.

Priprava 0,2-miligramskega odmerka

- (Humani) albumin pripravite v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje v 100-mililitrski infuzijski vreči [polivinilklorid (PVC) ali poliolefin (PO)] v skladu s spodnjo preglednico 12.
 - **Opomba:** (humani) albumin je potreben samo za 0,2-miligramski odmerek, da se prepreči adsorpcija odronekstamaba na intravenski filter. Ob uporabi (humanega) albumina glejte razdelek „Sledljivost“ v poglavju 4.4.
- Končna koncentracija (humanega) albumina mora biti 0,04 %.

Preglednica 12: Primeri koncentracije in volumnov (humanega) albumina, potrebnih za 0,2-miligramski odmerek

Koncentracija (humanega) albumina ^a	Volumen (humanega) albumina za dodatek 100-mililitrski raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, infuzijska vrečka
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml

Koncentracija (humanega) albumina ^a	Volumen (humanega) albumina za dodatek 100-mililitrski raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, infuzijska vrečka
a	(Humani) albumin: uporabite koncentracijo glede na lokalno razpoložljivost. Primeri vključujejo naslednje jakosti: 5 %, 20 % ali 25 %, vendar uporaba ni omejena nanje.

- (Humani) albumin in raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.
- Vzemite 1 vialo z 2 mg zdravila Ordspono.
- Z 1-mililitrsko brizgo iz 2-miligramske vialo z zdravilom Ordspono izvlecite 0,1 ml vsebine in jo dodajte v pripravljeno 100-mililitrsko infuzijsko vrečko.
- Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.

Priprava 0,5-miligramskega odmerka

- Vzemite 50-mililitrsko infuzijsko vrečko (PVC ali PO), ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
- Vzemite 1 vialo z 2 mg zdravila Ordspono.
- Z 1-mililitrsko brizgo iz 2-miligramske vialo z zdravilom Ordspono izvlecite 0,25 ml vsebine in jo dodajte v 50-mililitrsko infuzijsko vrečko.
- Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.

Priprava 1-miligramskega ali večjega odmerka

- Vzemite 50-mililitrsko ali 100-mililitrsko infuzijsko vrečko (PVC ali PO), ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
- Vzemite potrebno število vial in izvlecite ustrezno količino zdravila Ordspono.
 - Za volumen predvidenega odmerka upoštevajte preglednico 13.
 - Za volumen pri spremembah odmerkov upoštevajte preglednico 14 (glejte poglavje 4.2).
- V infuzijsko vrečko dodajte ustrezno količino zdravila Ordspono.
- Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.

Preglednice s povzetki za redčenje pred dajanjem

Preglednica 13: Volumni zdravila Ordspono za dodajanje infuzijski vrečki (standardni odmerki)

Odmerek zdravila Ordspono (mg)	Količina zdravila Ordspono na vialo (mg)	Koncentracija vialo (mg/ml)	Skupni volumen zdravila Ordspono za pripravo odmerka (ml)	Potreben (humanega) albumina	Raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, volumen infuzijske vrečke (PO ali PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Da	100
0,5	2	2	0,25	Ne	50
2	2	2	1	Ne	50 ali 100
10	2	2	5	Ne	50 ali 100
80	80	20	4	Ne	50 ali 100
160	80	20	8	Ne	50 ali 100
320	320	20	16	Ne	50 ali 100

Preglednica 14: Drugi volumni zdravila Ordspono za dodajanje infuzijski vrečki pri spremembah odmerkov

Odmerek zdravila Ordspono (mg)	Količina zdravila Ordspono na vialo (mg)	Koncentracija viala (mg/ml)	Skupni volumen zdravila Ordspono (ml)	Potrebna količina (humanega) albumina	Raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, volumen infuzijske vrečke (PO ali PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Ne	50 ali 100
5	2	2	2,5	Ne	50 ali 100
40	80	20	2	Ne	50 ali 100

Za pogoje shranjevanja razredčene raztopine v infuzijskih vrečkah glejte poglavje 6.3.

Način uporabe

Zdravilo Ordspono je namenjeno samo za intravensko uporabo po redčenju. Zdravilo Ordspono je treba razredčiti z aseptično tehniko.

- Prvi cikel zdravila Ordspono se daje v obliki 4-urne infuzije. Če bolnik zdravilo Ordspono prenaša 1. dne v 2. ciklu, se lahko čas infuzije pri vseh naslednjih odmerkih skrajša na 1 uro.
- Zdravila Ordspono se ne sme dajati v obliki intravenskega potisnega injiciranja ali bolusa.
- Za premedikacijo in post-medikacijo glejte preglednico 1.
- Pri odmerkih, ki jih bolnik ne prenaša, glejte preglednice 4, 5 in 6 za navodila za obravnavo.

Ko zdravilo Ordspono razredčite po zgornjih navodilih, ga aplicirajte na naslednji način:

- Pripravljeno intravensko infuzijsko vrečko, ki vsebuje končno raztopino zdravila Ordspono, povežite z intravensko linijo iz polivinilklorida (PVC), PVC-ja, prevlečenega s polietilenom (PE), ali iz poliuretana (PU). Priporočljivo je uporabiti 0,2-mikronski ali 5-mikronski polietersulfonski (PES) filter.
- Intravensko linijo do konca napolnite z zdravilom Ordspono.
- Zdravila Ordspono ne mešajte z drugimi zdravili in ga po isti intravenski liniji ne dajajte sočasno z drugimi zdravili.
- Po končanem infundiranju zdravila Ordspono izperite infuzijsko linijo z ustrezno količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da zagotovite porabo celotne vsebine infuzijske vrečke.

Odstranjevanje

Sproščanje zdravil v okolje mora biti čim bolj omejeno. Zdravila se ne sme odstraniti z odpadno vodo in gospodinjskimi odpadki.

Pri uporabi in odstranjevanju brizg in drugih ostrih medicinskih predmetov je treba dosledno upoštevati naslednja navodila:

- Igel in brizg ne smete uporabiti večkrat.
- Vse uporabljene igle in brizge odložite v vsebnik za ostre predmete (neprebodni vsebnik za odlaganje).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. avgust 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO
PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, v kateri se trži zdravilo Ordspono, vsi bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Ordspono, dostop do kartice za bolnika, ki vsebuje informacije za bolnika o sindromu sproščanja citokinov (CRS) in tveganjih, povezanih s CRS, ter nevrološke toksičnosti, vključno s sindromom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS). Kartica za bolnika vključuje tudi pomembne informacije za zdravstvene delavce, ki zdravijo bolnika, saj navaja, da bolnik prejema zdravilo Ordspono, ki lahko povzroči CRS in nevrološko toksičnost, vključno z ICANS.

- **Kartica za bolnika** vsebuje naslednja ključna sporočila:
 - o Opis ključnih znakov in simptomov CRS ter nevrološke toksičnosti, vključno z ICANS.
 - o Opomnik, da je treba bolnikom naročiti, naj ostanejo v bližini ustrezne zdravstvene ustanove vsaj 24 ur po dajanju vsakega odmerka v okviru sheme odmerjanja zdravila Ordspono s postopnim odmerjanjem in po prvem polnem odmerku.
 - o Opis situacij, v katerih mora bolnik ob pojavu znakov in simptomov CRS ali nevrološke toksičnosti, vključno z ICANS, poiskati nujno pomoč pri zdravstvenem delavcu ali obiskati urgenco.
 - o Kontaktni podatki zdravnika, ki predpisuje zdravilo

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14a(4) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za zagotovitev dodatnih dokazov o učinkovitosti in varnosti odronekstamaba pri recidivnem ali refraktarnem difuznem velikoceličnem limfomu B bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom posredoval rezultate študije R1979-HM-2299, randomiziranega, odprtega preskušanja 3. faze, v katerem bosta ocenjeni učinkovitost in varnost zdravljenja z odronekstamabom v primerjavi s standardno oskrbo pri udeležencih z recidivnim ali refraktarnim agresivnim ne-Hodgkinovim limfomom celic B.	November 2028
Za zagotovitev dodatnih dokazov o učinkovitosti in varnosti odronekstamaba pri recidivnem ali refraktarnem folikularnem limfomu bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom posredoval rezultate študije R1979-ONC-22102, randomiziranega, odprtega preskušanja 3. faze, v katerem bosta primerjani učinkovitost in varnost odronekstamaba v kombinaciji z z lenalidomidom v primerjavi z rituksimabom v kombinaciji z lenalidomidom pri udeležencih z recidivnim ali refraktarnim folikularnim limfomom in limfomom marginalne cone.	September 2031

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Ordspono 2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
odronekstamab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 2 mg odronekstamaba v 1 ml v koncentraciji 2 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, saharoza, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
2 mg/1 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po razredčitvi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Viale ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1843/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ordspono 2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)
odronekstamab
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 mg/1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Ordspono 80 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
odronekstamab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 80 mg odronekstamaba v 4 ml v koncentraciji 20 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, saharoza, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

80 mg/4 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po razredčitvi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Viale ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1843/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ordspono 80 mg koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)
odronekstamab
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

80 mg/4 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Ordspono 320 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
odronekstamab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 320 mg odronekstamaba v 16 ml v koncentraciji 20 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, saharoza, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

320 mg/16 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po razredčitvi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Viale ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1843/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ordspono 320 mg koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)
odronekstamab
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

320 mg/16 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA RAZDELILNIKU EMBALAŽE V OBLIKI PAPIRNATE KNJIŽICE, ZAPAKIRANE V ZUNANJEM KARTONU

6. DRUGI PODATKI

Razdelilnik pakiranja

Te strani so namerno puščene prazne.
Natisnjeno navodilo za uporabo je priloženo v škatli.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ordspono 2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje Ordspono 80 mg koncentrat za raztopino za infundiranje Ordspono 320 mg koncentrat za raztopino za infundiranje odronekstamab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejemanja tega zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal kartico za bolnika. Pozorno jo preberite in upoštevajte navodila na njej. Kartico za bolnika imejte vedno pri sebi.
- Kartico za bolnika vedno pokažite zdravniku ali medicinski sestri, ki vas oskrbuje, ali če greste v bolnišnico.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ordspono in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ordspono
3. Kako se daje zdravilo Ordspono
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ordspono
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ordspono in za kaj ga uporabljamo

Ordspono je vrsta protitelesa, ki je zdravilo proti raku. Ordspono vsebuje učinkovino odronekstamab.

Zdravilo Ordspono se uporablja pri odraslih za zdravljenje naslednjih krvnih rakov:

- Folikularni limfom (FL)
- Difuzni velikocelični limfom B (DLBCL - diffuse large B cell lymphoma)

Pri FL in DLBCL postanejo celice B, vrsta belih krvnih celic, ki vas ščitijo pred okužbami, rakave. Abnormalne celice B ne delujejo pravilno in rastejo prehitro. Te rakave celice B izrivajo normalne celice B v kostnem mozgu in bezgavkah.

Zdravilo Ordspono se daje bolnikom, ki so že poskusili vsaj dve prejšnji zdravljenji FL ali DLBCL, vendar pa se rak nanje ni odzval (je odporen) ali se je ponovil (recidiv).

Kako deluje zdravilo Ordspono

Učinkovina v zdravilu Ordspono, odronekstamab, je bispecifično monoklonsko protitelo. To je vrsta beljakovine, ki se veže na dve določeni ciljni snovi v telesu.

- Odronekstamab se veže na ciljno snov na celicah B, vključno z rakavimi celicami B, in ciljno snov na celicah T (druga vrsta belih krvnih celic).
- Celice T so drug del obrambe telesa, ki lahko uničijo napadalne celice.
- Ordspono celice T in B poveže kot most ter celice T spodbudi k uničenju rakavih celic B.
- S tem pomaga nadzorovati FL in DLBCL ter preprečiti njuno širjenje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ordspono

Zdravila Ordspono ne smete prejemati

- če ste alergični na odronekstamab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če menite, da ste morda alergični ali niste prepričani, se pred uporabo zdravila Ordspono posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ordspono se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- ste kdaj imeli težave s srcem, pljuči, jetri ali ledvicami;
- imate okužbo ali ste imeli okužbo, ki je trajala dolgo časa ali se ponavlja. Okužbo je treba zdraviti, preden prejmete zdravilo Ordspono;
- ste se pred kratkim cepili ali je cepljenje potrebno v bližnji prihodnosti. Nekatera cepiva se ne smejo dajati med zdravljenjem z zdravilom Ordspono.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas ali če niste prepričani, se pred začetkom uporabe zdravila Ordspono posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če med ali po zdravljenju z zdravilom Ordspono opazite znake ali simptome katerega koli izmed spodnjih neželenih učinkov, o tem nemudoma obvestite zdravnika. Morda boste potrebovali takojšnje zdravljenje. Najpogostejši znaki ali simptomi vsakega neželenega učinka so navedeni v poglavju 4 pod „Resni neželeni učinki“.

- **Sindrom sproščanja citokinov (CRS - cytokine release syndrome)** – Bolezen, ki jo lahko povzročijo zdravila, ki stimulirajo celice T. CRS je lahko življenjsko nevaren.
 - Znaki ali simptomi CRS so lahko povišana telesna temperatura, občutek omotičnosti ali vrtoglavice ter težave z dihanjem.
 - Morda boste pred ali po določenih infuzijah prejeli zdravila, ki pomagajo zmanjšati možne neželene učinke CRS.
 - Zdravnik bo spremljal delovanje vašega zdravljenja in vas prosil, da ostanete v bližini usposobljene zdravstvene ustanove vsaj 24 ur po vsakem odmerku v okviru sheme postopnega povečevanja odmerka zdravila Ordspono in po prvem polnem odmerku.
- **Okužbe** – Razvijejo se lahko znaki ali simptomi okužbe (na primer povišana telesna temperatura, mrzlica, kašelj ali bolečine pri uriniranju), vključno z življenjsko nevarnimi okužbami, ki lahko povzročijo smrt.
 - Znaki in simptomi okužb se lahko razlikujejo glede na mesto okužbe v telesu.
 - Zdravnik vam lahko predpiše drugo zdravilo za preprečevanje nekaterih vrst okužb, medtem ko prejimate zdravilo Ordspono.
- **Učinki na živčni sistem** – lahko se pojavijo znaki ali simptomi, ki lahko vključujejo zmedenost ali težave pri govorjenju.
- **Sindrom tumorske lize** – pri nekaterih ljudeh lahko pride do nenavadnih vrednosti nekaterih soli (na primer kalija in sečne kisline) v krvi, kar je posledica hitre razgradnje rakavih celic med zdravljenjem.
 - Zdravnik ali medicinska sestra bosta opravila krvne preiskave, da bi preverila to stanje.

- Pred vsako infuzijo zdravila Ordspono morate biti dobro hidrirani in lahko dobite zdravila, ki lahko pomagajo zmanjšati visoke ravni sečne kisline.
- Ti ukrepi lahko pomagajo zmanjšati morebitne neželene učinke sindroma tumorske lize.
- **Vnetje pljuč (pnevmonitis/intersticijska pljučna bolezen)** – lahko se pojavijo znaki ali simptomi, vključno z novim ali poslabšanim kašljem ali zasoplostjo.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Ordspono se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj zdravilo Ordspono v tej starostni skupini ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Ordspono

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki so na voljo brez recepta, in zdravila rastlinskega izvora.

Nosečnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se pred začetkom uporabe in med uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom. Zdravilo Ordspono se ne priporoča med nosečnostjo in pri ženskah, ki lahko zanosijo in ne uporabljajo kontracepcije. Zdravilo Ordspono lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.

Kontracepcija

Ženske, ki lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Ordspono uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Med zdravljenjem in vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Ordspono ne smete dojiti, saj ni znano, ali zdravilo Ordspono prehaja v materino mleko in ali lahko posledično škoduje otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ordspono ima blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in koles ter uporabe orodij ali strojev. Nekateri ljudje lahko med jemanjem zdravila Ordspono občutijo utrujenost, omotico, občutek vrtoglavice in zmedenost. Če čutite kakršne koli simptome, ki lahko vplivajo na vašo sposobnost vožnje, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev, dokler simptomi ne izginejo. Za več informacij o stranskih učinkih glejte poglavje 4.

Ordspono vsebuje polisorbat 80

2-mg viala odronekstamaba vsebuje 1 mg polisorbata 80 v eni 1-ml viali, kar ustreza 1 mg/ml.

80-mg viala odronekstamaba vsebuje 4 mg polisorbata 80 v eni 4-ml viali, kar ustreza 1 mg/ml.

320-mg viala odronekstamaba vsebuje 16 mg polisorbata 80 v eni 16-ml viali, kar ustreza 1 mg/ml.

Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako se daje zdravilo Ordspano

Zdravilo Ordspano se uporablja pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje s takšnim zdravljenjem. Upoštevajte režim zdravljenja, ki vam ga je pojasnil zdravnik. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Kako se daje zdravilo Ordspano

Zdravilo Ordspano se daje v veno z intravensko infuzijo.

- Za cikle 1, 2, 3 in 4 je cikel zdravljenja 21 dni.
- Zdravilo Ordspano se daje tekom 4 ur med ciklom 1 ter na 1. dan cikla 2.
- Naslednji odmerki se lahko dajo tekom 1 ure, če neželeni učinki niso prehudi.
- Po ciklu 4 boste vzdrževalni odmerek prejemali vsaka 2 tedna.

Zdravila, dana pred zdravljenjem z zdravilom Ordspano ali po njem

Pred zdravljenjem z zdravilom Ordspano ali po njem boste prejeli druga zdravila, in sicer na 1. in 8. dan cikla 1 in 2. Ta zdravila pomagajo zmanjšati tveganje za CRS in reakcije, povezane z infundiranjem. Med temi zdravili so lahko:

- Kortikosteroidi – npr. deksametazon
- Paracetamol
- Antihistaminik – npr. difenhidramin

Po 8. dnevu cikla 2 se bo zdravnik odločil, ali boste še naprej prejemali druga zdravila za zmanjšanje neželenih učinkov zdravila Ordspano v prihodnjih ciklih.

Odmerki zdravila Ordspano

Za zdravljenje folikularnega limfoma (FL) in difuznega velikoceličnega limfoma B (DLBCL) cikel zdravljenja z zdravilom Ordspano v ciklih 1, 2, 3 in 4 traja 21 dni.

V ciklu 1 boste naraščajoče odmerke zdravila Ordspano za zdravljenje FL ali DLBCL prejeli na naslednje dni:

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

V ciklu 2, 3 in 4 boste prejeli odmerek na 1., 8. in 15. dan:

- za folikularni limfom: 80 mg
- za difuzni velikocelični limfom B: 160 mg

Če bo vaš odmerek zdravila Ordspano zaradi katerega koli razloga zakasnen, boste morda morali zdravljenje ponovno začeti od cikla 1.

Teden dni po koncu cikla 4 boste prejeli prvi vzdrževalni odmerek, ki mu bodo sledili vzdrževalni odmerki vsaka 2 tedna.

Vzdrževalni odmerki so naslednji:

- za folikularni limfom: 160 mg
- za difuzni velikocelični limfom B: 320 mg

Če bo vaš rak vsaj 9 mesecev v remisiji, se lahko zdravnik odloči za zmanjšanje pogostnosti odmerjanja vsaka 2 tedna na vsake 4 tedne.

Zdravnik lahko zdravljenje nadaljuje, dokler se odzivate na zdravilo Ordspono ali dokler neželeni učinki niso prehudi. Zdravnik lahko zdravljenje z zdravilom Ordspono začasno ali za stalno prekine, če se pojavijo določeni neželeni učinki.

Če izpustite termin

Če izpustite termin, se takoj naročite na novega. Za zagotovitev popolne učinkovitosti zdravljenja je zelo pomembno, da ne izpuščate odmerkov.

Če prenehate prejemati zdravilo Ordspono

Z zdravljenjem z zdravilom Ordspono ne prenehajte, razen če ste se o tem dogovorili z zdravnikom. Prekinitev zdravljenja lahko namreč poslabša vašo bolezen.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem ali celo po koncu zdravljenja.

Resni neželeni učinki

Če opazite kakršne koli simptome naslednjih resnih neželenih učinkov, takoj obvestite svojega zdravnika. Opazite lahko samo enega ali nekaj od teh simptomov.

Sindrom sproščanja citokinov (zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Med znaki in simptomi so lahko:

- povišana telesna temperatura (38 °C ali več)
- omotica ali občutek vrtoglavice
- hiter ali nepravilen srčni utrip
- težave z dihanjem
- mrzlica ali tresenje
- glavobol

Okužbe (zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Med znaki in simptomi so lahko:

- povišana telesna temperatura (38 °C ali več)
- mrzlica ali tresenje
- kašelj ali zasoplost
- vneto grlo
- bolečine pri uriniranju

Zelo pogoste okužbe (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- COVID 19
- okužba pljuč (pljučnica)
- okužba s citomegalovirusom, ki lahko povzroči resne zaplete pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom
- okužba nosu in grla (okužba zgornjih dihal)
- okužba delov telesa, ki zbirajo in odvajajo urin (okužba sečil)
- okužba z virusom herpesa

Pogoste okužbe (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba dihal
- glivična okužba
- vnetje sinusov (sinusitis)

- zastrupitev krvi (sepsa)
- bakterije v krvi (bakteriemija)

Učinki na živčni sistem (občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Znaki in simptomi lahko vključujejo:

- glavobol
- omotico
- zmanjšano delovanje možganov, na primer težave z razmišljanjem
- občutek tesnobe
- občutek zmedenosti

Sindrom tumorske lize (občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Znaki in simptomi lahko vključujejo:

- šibkost
- zasoplost
- občutek zmedenosti
- nereden srčni utrip
- mišične krče

Vnetje pljuč (pnevmonitis/intersticijska pljučna bolezen) (pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Znaki in simptomi lahko vključujejo:

- zasoplost
- nov ali poslabšan kašelj

Če med ali po zdravljenju z zdravilom Ordspono opazite katerega koli od teh znakov ali simptomov, takoj obvestite zdravnika. Morda boste potrebovali zdravljenje.

Drugi neželeni učinki

Spodaj so navedeni drugi neželeni učinki. Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- povišana telesna temperatura (pireksija)
- bolečine v mišicah ali kosteh (mišično-skeletne bolečine)
- utrujenost
- driska
- izpuščaj
- kašelj
- otekle dlani, gležnji ali stopala (edem)
- občutek siljenja na bruhanje (navzea)
- bolečina v trebuhu
- zaprtost
- reakcije, povezane z infundiranjem (IRR)
- zmanjšan apetit
- težave z usnavanjem ali spanjem (nespečnost)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- glavobol
- zasoplost v mirovanju ali med aktivnostjo (dispneja)
- bruhanje

Rezultati krvnih preiskav

- nizko število rdečih krvnih celic (anemija), zaradi katerih se lahko počutite utrujeni ali zasopli

- nizko število nekaterih vrst belih krvnih celic (nevtropenija, levkopenija, limfopenija), ki lahko povečajo tveganje za okužbe
- nizko število trombocitov (trombocitopenija), ki poveča verjetnost podplutb ali krvavitev
- nizka raven kalija, natrija ali fosfata (hipokaliemija, hiponatriemija ali hipofosfatemija)
- visoka raven sladkorja v krvi (hiperglikemija)
- visoka raven alanin-aminotransferaze ali aspartat-aminotransferaze v krvi

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- hitro ali neenakomerno bitje srca (tahikardija)
- šibkost, omrtvičenost in bolečina, običajno v dlaneh in stopalih (periferna nevropatija)
- zmedenost, dezorientacija, zaspanost (spremembe duševnega stanja)
- stanje, ki lahko povzroči vnetje pljučnega tkiva, ki lahko vpliva na sposobnost dihanja (intersticijska pljučna bolezen)
- povišana telesna temperatura zaradi nizkega števila nevtrofilcev (vrsta belih krvnih celic)

Rezultati krvnih preiskav

- visoka raven gama-glutamilttransferaze, encima, ki se večinoma nahaja v jetrih
- nizka raven magnezija (hipomagneziemija)
- nizka raven albumina (hipoalbuminemija)
- zvišana raven bilirubina, ki lahko povzroči porumenelost kože ali oči in temen urin

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- težave z govorom (afazija)
- hitra razgradnja tumorskih celic, imenovana sindrom tumorske lize. To lahko povzroči kemične spremembe v krvi in poškodbe organov, vključno z ledvicami, srcem in jetri
- učinki na živčni sistem s simptomi, ki lahko vključujejo zmedenost ali zmanjšano pozornost (sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami, ali nevrotoksičnost)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ordspono

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo Ordspono bodo v bolnišnici ali kliniki hranili zdravstveni delavci. Te informacije za shranjevanje so namenjene njihovi uporabi.

Neodprta viala

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Razredčena raztopina

Za razredčeno raztopino za infundiranje zdravila Ordspono je bila dokazana kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo, kot sledi:

- v hladilniku (2–8 °C) za vse odmerke do 24 ur.
- pri sobni temperaturi (20–25 °C) do 6 ur za 0,2-miligramske odmerke s (humanim) albuminom.
- pri sobni temperaturi (20–25 °C) do 12 ur za 0,5-miligramske ali večje odmerke.

Zavržite razredčeno raztopino za infundiranje, če čas shranjevanja presega te omejitve.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Zdravnik bo ustrezno odstranil vsa nepotrebna zdravila. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ordspono

- Učinkovina je odronekstamab.
- Ordspono 2 mg: Ena viala vsebuje 2 mg odronekstamaba (v 1 ml koncentrata) v koncentraciji 2 mg/1 ml.
- Ordspono 80 mg: Ena viala vsebuje 80 mg odronekstamaba (v 4 ml koncentrata) v koncentraciji 20 mg/1 ml.
- Ordspono 320 mg: Ena viala vsebuje 320 mg odronekstamaba (v 16 ml koncentrata) v koncentraciji 20 mg/1 ml.

Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, saharoza, polisorbit 80 (E433) in voda za injekcije (glejte »Ordspono vsebuje polisorbit 80« v poglavju 2).

Izgled zdravila Ordspono in vsebina pakiranja

Ordspono koncentrat za raztopino (sterilni koncentrat) za infundiranje je na voljo kot bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina, ki je na voljo v stekleni viali.

Vsako pakiranje vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

България
Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Česká republika
Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Danmark
Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland
Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti
Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα
Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

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

France
Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Ireland
Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland
Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

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

Κύπρος
Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Latvija
Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

Lietuva
Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

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

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

Malta
Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Nederland
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge
Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich
Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska
Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal
Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

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

Sverige

Regeneron Ireland DAC

Tel: 0201 604786

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje.

Navodila za redčenje

Splošni previdnostni ukrepi

Med celotnim rokovanjem s tem zdravilom je treba upoštevati ustrezno aseptično metodo. Zdravilo Ordspono ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratno uporabo. Zavržite neuporabljen del zdravila, ki ostane v viali. Ne stresajte.

Vrsta in vsebina vsebnika

2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v 2-mililitrski prozorni stekleni viali tipa I s sivim klorobutilnim zamaškom s prevleko, zapečateni z aluminijastim tesnilom, pokriti s temno modrim dviznim gumbom in napolnjeni z 2 mg odronekstamaba.

Pakiranje z eno vialo.

80 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

4 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v 10-mililitrski prozorni stekleni viali tipa I s sivim klorobutilnim zamaškom s prevleko, zapečateni z aluminijastim tesnilom, pokriti s svetlozelenim dviznim gumbom in napolnjeni z 80 mg odronekstamaba.

Pakiranje z eno vialo.

320 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

16 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v 20-mililitrski prozorni stekleni viali tipa I s sivim klorobutilnim zamaškom s prevleko, zapečateni z aluminijastim tesnilom, pokriti z belim dviznim gumbom in napolnjeni s 320 mg odronekstamaba.

Pakiranje z eno vialo.

Navodila za redčenje

Pred uporabo preglejte glede vsebnosti delcev in spremembe barve. Ordspono je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina. Vialo zavržite, če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje delce.

Priprava 0,2-miligramskega odmerka

- (Humani) albumin pripravite v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje v 100-mililitrski infuzijski vreči [polivinilklorid (PVC) ali poliolefin (PO)] v skladu s spodnjo preglednico 1.
 - **Opomba:** (humani) albumin je potreben samo za 0,2-miligramski odmerek, da se prepreči adsorpcija odronekstamaba na intravenski filter. Ob uporabi (humanega) albumina glejte razdelek „Sledljivost“ v poglavju 4.4.
- Končna koncentracija (humanega) albumina mora biti 0,04 %.

Preglednica 1: Primeri koncentracije in volumnov (humanega) albumina, potrebnih za 0,2-miligramski odmerek

Koncentracija (humanega) albumina ^a	Volumen (humanega) albumina za dodatek 100-mililitrski raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, infuzijska vrečka
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml
a (Humani) albumin: uporabite koncentracijo glede na lokalno razpoložljivost. Primeri med drugim vključujejo naslednje jakosti: 5 %, 20 % ali 25 %, vendar uporaba ni omejena nanje.	

- (Humani) albumin in raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.
- Vzemite 1 vialo z 2 mg zdravila Ordspono.
- Z 1-mililitrsko brizgo iz 2-miligramske vialo z zdravilom Ordspono izvlecite 0,1 ml vsebine in jo dodajte v pripravljeno 100-mililitrsko infuzijsko vrečko.
- Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.

Priprava 0,5-miligramskega odmerka

- Vzemite 50-mililitrsko infuzijsko vrečko (PVC ali PO), ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
- Vzemite 1 vialo z 2 mg zdravila Ordspono.
- Z 1-mililitrsko brizgo iz 2-miligramske vialo z zdravilom Ordspono izvlecite 0,25 ml vsebine in jo dodajte v 50-mililitrsko infuzijsko vrečko.
- Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.

Priprava 1-miligramskega ali večjega odmerka

- Vzemite 50-mililitrsko ali 100-mililitrsko infuzijsko vrečko (PVC ali PO), ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
- Vzemite potrebno število vial in izvlecite ustrezno količino zdravila Ordspono.
 - Za volumen predvidenega odmerka upoštevajte preglednico 2.
 - Za volumen pri spremembah odmerkov upoštevajte preglednico 3 (glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila).
- V infuzijsko vrečko dodajte ustrezno količino zdravila Ordspono.
- Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.

Preglednice s povzetki za redčenje pred dajanjem

Preglednica 2: Volumni zdravila Ordspono za dodajanje infuzijski vrečki (standardni odmerki)

Odmerek zdravila Ordspono (mg)	Količina zdravila Ordspono na vialo (mg)	Koncentracija vialo (mg/ml)	Skupni volumen zdravila Ordspono za pripravo odmerka (ml)	Potreben (humani) albumin	Raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, volumen infuzijske vrečke (PO ali PVC) (ml)
0,2	2	2	0,1	Da	100
0,5	2	2	0,25	Ne	50
2	2	2	1	Ne	50 ali 100

Odmerek zdravila Ordspono (mg)	Količina zdravila Ordspono na vialo (mg)	Koncentracija viala (mg/ml)	Skupni volumen zdravila Ordspono za pripravo odmerka (ml)	Potreben (humani) albumin	Raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, volumen infuzijske vrečke (PO ali PVC) (ml)
10	2	2	5	Ne	50 ali 100
80	80	20	4	Ne	50 ali 100
160	80	20	8	Ne	50 ali 100
320	320	20	16	Ne	50 ali 100

Preglednica 3: Drugi volumni zdravila Ordspono za dodajanje infuzijski vrečki pri spremembah odmerkov

Odmerek zdravila Ordspono (mg)	Količina zdravila Ordspono na vialo (mg)	Koncentracija viala (mg/ml)	Skupni volumen zdravila Ordspono (ml)	Potrebna količina (humanega) albumina	Raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, volumen infuzijske vrečke (PO ali PVC) (ml)
1	2	2	0,5	Ne	50 ali 100
5	2	2	2,5	Ne	50 ali 100
40	80	20	2	Ne	50 ali 100

Za pogoje shranjevanja razredčene raztopine v infuzijskih vrečkah glejte spodnji razdelek „Shranjevanje“.

Način uporabe

Zdravilo Ordspono se uporablja samo za intravensko dajanje po redčenju. Zdravilo Ordspono je treba razredčiti z aseptično metodo.

- Prvi cikel zdravila Ordspono se daje kot 4-urna infuzija. Če bolnik na 1. dan cikla 2 prenaša zdravilo Ordspono, se lahko za vse nadaljnje odmerke čas infundiranja skrajša na 1 uro.
- Zdravila Ordspono se ne sme dajati kot hitro intravensko infuzijo ali bolus.
- Za premedikacijo in postmedikacijo glejte preglednico 1.
- Za odmerke, ki jih bolniki ne prenašajo, glejte preglednice 4, 5 in 6 z navodili za obvladovanje.

Ko zdravilo Ordspono razredčite po zgornjih navodilih, ga aplicirajte na naslednji način:

- Pripravljeno intravensko infuzijsko vrečko, ki vsebuje končno raztopino zdravila Ordspono, povežite z intravensko linijo iz polivinilklorida (PVC), PVC-ja, prevlečenega s polietilenom (PE), ali iz poliuretana (PU). Priporočljivo je uporabiti 0,2-mikronski ali 5-mikronski polietersulfonski (PES) filter.
- Intravensko linijo do konca napolnite z zdravilom Ordspono.
- Zdravila Ordspono ne mešajte z drugimi zdravili in ga po isti intravenski liniji ne dajajte sočasno z drugimi zdravili.

- Po končanem infundiranju zdravila Ordspono izperite infuzijsko linijo z ustrezno količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da zagotovite porabo celotne vsebine infuzijske vrečke.

Shranjevanje

Neodprta viala

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v originalni zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjevanje razredčene raztopine

Za razredčeno raztopino za infundiranje zdravila Ordspono je bila dokazana kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo, kot sledi:

- v hladilniku (2–8 °C) za vse odmerke do 24 ur;
- pri sobni temperaturi (20–25 °C) do 6 ur za 0,2-miligramske odmerke s (humanim) albuminom;
- pri sobni temperaturi (20–25 °C) do 12 ur za 0,5-miligramske ali večje odmerke.

Zavržite razredčeno raztopino za infundiranje, če čas shranjevanja presega te omejitve.

Odstranjevanje

Sproščanje zdravil v okolje mora biti čim bolj omejeno. Zdravila se ne sme odstraniti z odpadno vodo in gospodinjskimi odpadki.

Pri uporabi in odstranjevanju brizg in drugih ostrih medicinskih predmetov je treba dosledno upoštevati naslednja navodila:

- Igel in brizg ne smete uporabiti večkrat.
- Vse uporabljene igle in brizge odložite v vsebnik za ostre predmete (neprebodni vsebnik za odlaganje).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.